

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 15

к Правилам регистрации и экспертизы  
лекарственных средств для медицинского  
применения

### **УКАЗАНИЯ** **по составлению экспертного отчета об оценке клинических** **исследований**

#### I. Общие указания

При работе над отчетом эксперта об оценке клинических исследований (далее – отчет) необходимо учитывать следующие аспекты:

отчет должен быть в достаточной степени детализирован для возможности проведения его повторной оценки другими экспертами уполномоченных органов и организаций государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз);

рекомендуется использовать таблицы (графики, изображения), примеры, которых можно использовать в случае необходимости, приведены по форме согласно приложению № 7 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Евразийской экономической комиссией, (далее – Правила). В отчет также можно включить таблицы, взятые из досье. При этом следует вставить соответствующие сноски;

в тексте отчета необходимо использовать перекрестные ссылки для четкого указания источника любой информации, приведенной в отчете, например, конкретных частей досье (например, обзор, резюме,

протоколы исследований), ссылки на использованную литературу или другие источники;

ссылки на информацию, являющуюся конфиденциальной и не предназначенную для сведения заявителя (например, ссылки на отчет об оценке другого лекарственного препарата), должны быть четко отмечены как «Конфиденциальная информация» и выделены желтым фоном. Эти разделы должны быть изъяты из отчета перед его отправкой заявителю;

в шаблон отчета добавлена отдельная страница для включения списка аббревиатур и ссылок, которая заполняется по мере необходимости;

рекомендуемый шрифт для составления основного текста – Times New Roman, шрифт 11.

при составлении отчета следует руководствоваться иными применимыми документами по оценке эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

## II. Критическая оценка клинических аспектов

В каждом разделе отчета должны быть кратко изложены данные, представленные в модуле 5 регистрационного досье, с учетом взаимосвязанных вопросов модуля 4 регистрационного досье.

Каждый основной раздел отчета должен содержать данные, представленные в соответствии с приложением № 1 к Правилам. Типы исследований, описываемых в каждом разделе, должны быть указаны со всеми номерами параграфов (пунктов, разделов), как это указано в приложении № 1 к Правилам. В отношении каждой разновидности исследований после выделения основных и вспомогательных

результатов, необходимо оценить, представлены ли основные результаты собственными отчетами о проведенных клинических исследованиях («оригинальные данные»), библиографическими ссылками, их комбинациями, либо такие данные отсутствуют.

Если заявитель использует данные из научных публикаций либо такие данные применяются в контексте отчета, необходимо указать ссылки, позволяющие четко идентифицировать каждую публикацию. Следует рассмотреть возможность составления списка литературы, если в отчете используется большое число ссылок. При необходимости следует точно сформулировать мнение эксперта относительно публикации (например, если статья используется не только в качестве ссылки на данные, но и в контексте обсуждения).

Следует оценить степень приемлемости обоснований несоответствия каким-либо требованиям. В частности должно быть обосновано отсутствие каких-либо данных доклинических (клинических) исследований или использование библиографических ссылок, частично или полностью заменяющих собой оригинальные данные основных исследований. См. дальнейшие указания в методическом документе (шаблоне) «Оценка безопасности, качества, эффективности».

## 1. Введение.

### 1.1. Тип заявления и аспекты разработки.

#### 1.1.1. Тип заявления.

Укажите тип заявления на регистрацию (ссылка на юридическое основание заявки), например, заявление на оригинальный лекарственный препарат, заявление на основе компиляции собственных и сторонних данных, заявление на основе общепринятого применения,

заявление на биологический препарат и др., а также уточните наличие приемлемых обоснований для отказа от определенных исследований или замены оригинальных исследований данными из литературных источников. Если какие-либо исследования существуют только в форме публикаций, важно уточнить, обладают ли они достаточным качеством для возможности проведения всестороннего анализа наиболее критических данных.

Также следует указать, что заявитель запросил регистрацию с предъявлением особых условий при выдаче регистрационного заявления или регистрацию с учетом применения критерия исключительного случая (или указать, что такие варианты регистрации предлагаются самим экспертом). Заключение о соответствии заявления и регистрационного досье применимым критериям является неотъемлемой частью настоящего отчета.

В отношении условной регистрации эксперт должен оценить степень обоснованности оснований, предложенных заявителем, в соответствии с Правилами. Следует обратить внимание на следующее: применение лекарственного препарата для лечения серьезного (угрожающего) жизни заболевания, применение его в случаях заболеваний, представляющих угрозу жизни и требующих неотложной помощи, лекарственный препарат обладает выраженным эффектом при редких угрожающих жизни (инвалидизирующих) заболеваниях и имеет положительное соотношение польза – риск. При этом следует учесть медицинскую необходимость и факт того, перевесит ли факт широкого применения данного лекарственного препарата имеющиеся риски. Условная регистрация допускается при условии положительной оценки соотношения польза – риск до получения результатов последующих дальнейших исследований.

Необходимо прокомментировать целесообразность проведения таких исследований после регистрации лекарственного препарата.

При рассмотрении возможности регистрации в исключительных случаях эксперт должен оценить обоснованность представленных заявителем оснований. Выдача разрешения на регистрацию в исключительных случаях не предусматривает возможность обязательного представления заявителем на этапе регистрации исчерпывающих данных об эффективности и безопасности. Поэтому следует прокомментировать важные аспекты данного заявления (редкость заболевания, этические аспекты, стадия научного изучения препарата) и типы конкретных обязательств (процедур), выполнение которых может потребоваться от держателя регистрационного удостоверения на послерегистрационном периоде.

#### 1.1.2. Биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты.

В отдельных случаях «исследования биосопоставимости» эксперту может потребоваться описать стратегию разработки, выбранную компанией, с ее анализом и оценкой обоснованности с учетом Правил исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

В отношении экспертизы регистрационных досье на биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты следует руководствоваться приложением № 1 к Правилам и Правилами исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

Необходимо принимать во внимание аспекты качества лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции

(модуль 3 регистрационного досье). Необходимо представить развернутую сравнительную оценку для подтверждения того, что биоаналогичные и референтные препараты, уже разрешенные для применения, имеют аналогичные характеристики качества, безопасности и эффективности.

Подробная информация в табличном виде о концентрации (содержании) АФС в зарегистрированном референтном препарате (с указанием его торгового названия, лекарственной формы, держателе регистрационного удостоверения, дате выдачи регистрационного удостоверения в Союзе), а также подробная информация (например, номер серии и страна производства) о серии лекарственного препарата, используемого при сравнительной оценке (основные показатели спецификации по качеству, данные доклинических и клинических исследований) может быть проанализирована экспертом на основе информации из экспертного отчета по аспектам качества (оценке модуля 3 регистрационного досье).

#### 1.1.3. Аспекты разработки.

Опишите программу разработки по клиническим исследованиям с точки зрения предлагаемых показаний к применению и режима дозирования (укажите, существуют ли показания по применению у детей). Укажите, соответствует ли объем проведенных исследований рекомендациям Союза и требованиям законодательства государства-члена.

Указать, был ли согласован с национальными уполномоченными органами и организациями, осуществляющими экспертизу лекарственных препаратов, план исследования препарата у детей (как с отсрочкой, так и без таковой) или отказ от такого плана для конкретного препарата (либо этот отказ распространяется на весь класс

лекарств). Кратко опишите условия и основные требования к плану исследования препарата у детей в отношении доклинических аспектов (там, где это возможно) и приведите соответствующую информацию о текущем статусе клинических исследований (завершенные исследования, продолжающиеся исследования и др.).

Укажите, проведена ли клиническая разработка для других особых групп населения, например, с учетом возрастной градации, половой и этнической принадлежности. При необходимости укажите количество и характеристики здоровых добровольцев (пациентов) (мужчин, женщин), включенных в исследования (в случае необходимости, см. раздел 3.1 для получения подробной информации по включению в отчет более развернутой таблицы, которая должна соответствовать таблице 2.7.3.1 регистрационного досье).

Сообщите, получал ли заявитель научное консультирование или содействие в составлении протокола (если да, то когда), опишите проблемные вопросы и укажите, использовал ли заявитель полученные рекомендации.

Укажите, был ли присвоен лекарству статус орфанного препарата (если да, то когда). Если необходимо, сообщите о данном решении в отношении сходных по механизму действия препаратов.

Представленные данные по разработке лекарственного препарата могут быть ограничены критериями, применимыми к условной регистрации или регистрации в исключительных случаях. Оценка соответствия таким критериям должна являться обязательной частью отчета.

1.2. Соблюдение Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией.

В данном разделе и разделе 3.1, а также в модуле «Общее описание» отчета необходимо отразить вопросы соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемым Евразийской экономической комиссией.

В данном разделе необходимо рассмотреть:

все сомнения, возникшие в ходе проведения экспертизы относительно соблюдения Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, и связанных регуляторных и этических требований (правильность данных, соблюдение протокола и соблюдение этических аспектов);

декларацию соблюдения этических стандартов клинических исследований, предусмотренную Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, или их эквивалента;

целесообразность проведения инспекции на соответствие Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, исходя указаний, представленных в Правилах.

Принятие решения о необходимости проведения инспекции осуществляется на основе комбинации критических факторов, приведенных в Правилах с учетом оценки всего регистрационного досье. Перечень критических факторов не является исчерпывающим, значимость каждого фактора в отношении принятия решения о необходимости проведения внеплановой инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической

комиссией, может существенно различаться в зависимости от многих факторов.

Для запроса о проведении инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, необходимо:

обратиться в национальный фармацевтический инспекторат;

определить вместе с инспекторатом исследования, объекты и специфические вопросы или проблемы, имеющие отношение к проведению инспекции;

подготовить официальный запрос на проведение инспекции, который подается на рассмотрение инспекторов и дальнейшее согласование с уполномоченными экспертными организациями государств-членов, после чего запрос утверждается уполномоченными органами и включается в план инспекций (90 или 120 день).

Подробная информация о факторах, обуславливающих необходимость в проведении инспекции, приведена в Правилах и Правилах проведения фармацевтических инспекций Евразийского экономического союза.

1.3. Данные по принадлежности к классу орфанных лекарственных препаратов.

Следует указать, если препарату в связи с показаниями к его применению может быть присвоен статус орфанного препарата. Следует указать показания к его применению в таком качестве и распространенность заболевания, подлежащего лечению данным препаратом (по данным официальной статистики государств-членов или официальных списков орфанных заболеваний, утвержденных в государствах-членах).

В соответствующих случаях следует привести данную формулировку: «Согласно данным (указать источник) распространенность заболевания (указать заболевание) в государстве-члене (указать государство) составляет (число) на 10 000 человек».

Эксперту следует уделить особое внимание анализу заявления на орфанный препарат с учетом степени редкости заболевания и показаний к применению, предложенных заявителем.

## 2. Клиническая фармакология.

### 2.1. Фармакокинетика.

#### 2.1.1. Введение.

Необходимо представить краткую справочную информацию, касающуюся дизайна исследования (например, перекрестное клиническое исследование (исследование фармакокинетики) у конкретной группы населения), числа и характеристик пациентов (здоровых добровольцев), включенных в различные исследования, с кратким описанием используемых валидированных биоаналитических методик. Как правило, при оценке используются данные фармакокинетики у здоровых добровольцев, а также у пациентов.

Прокомментируйте требования в отношении данного конкретного препарата (например, в отношении нового химического соединения – полный пакет документации по фармакокинетике), а также качество клинического обзора (заключение специалиста в модуле 2 и соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Евразийской экономической комиссией, фармакокинетических исследований лекарственного препарата.

В частности, следует указать наличие результатов исследования фармакокинетики препарата у детей (а также особых групп населения).

Каждый раздел и подраздел отчета должен содержать 2 пункта:

- а) экспериментальные результаты исследования (данные в соответствующих подразделах модулей РД 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3, а также данные исследований ФК/ФД, содержащиеся в модуле 5.3.4), предпочтительно в табличном виде (со ссылкой на обзоры клинических исследований (модуль 2.7), отдельные отчеты или таблицу модуля 2);
- б) замечания эксперта при их необходимости.

Различные исследованные параметры фармакокинетики препарата могут быть включены в 1 общую сводную таблицу в данном разделе. Комментарии в отношении различных параметров фармакокинетики препарата могут содержать перекрестные ссылки на данную таблицу.

В зависимости от типа приложения подзаголовки раздела «Фармакокинетика» могут быть удалены или изменены в зависимости от обстоятельств.

В отношении экспертизы регистрационных досье на биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты следует руководствоваться приложением № 1 к Правилам и Правилами исследования биологических лекарственных средств, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

Оценка клинической сопоставимости представляет собой поэтапную процедуру, которая должна начинаться со сравнительных исследований фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) и завершаться сравнительными клиническими исследованиями эффективности с использованием выбранного референтного лекарственного препарата, зарегистрированного на территории Союза.

В определенных случаях (например, при регистрации дополнительной лекарственной формы оригинального препарата)

достаточно будет представить данные исследования по ФК/ФД препаратов для подтверждения их терапевтической эквивалентности.

#### 2.1.2. Методы.

##### 2.1.2.1. Аналитические методы и методики.

Краткое описание используемых аналитических методов с акцентом внимания на характеристиках эффективности валидации анализа и контроля качества.

##### 2.1.2.2. Анализ фармакокинетических данных.

Краткое описание методов анализа фармакокинетики.

##### 2.1.2.3. Статистический анализ.

Краткое описание методов статистического анализа.

#### 2.1.3. Абсорбция.

Данные из модуля регистрационного досье 5.3.1 – 5.3.3 (в случае необходимости, где применимо), следует в табличной форме отразить данные исследований (например, скорость и степень всасывания, участие активных транспортных белков в процессе всасывания).

##### 2.1.3.1. Биодоступность.

Данные из модуля регистрационного досье 5.3.1.1 отражают данные отчетов о биофармацевтических исследованиях. Абсолютная и относительная биодоступность.

Комментарий эксперта по оценке.

##### 2.1.3.2. Биоэквивалентность.

Данные исследований биоэквивалентности лекарственных форм, используемых в клинических исследованиях, и конечной лекарственной формы, подлежащей реализации на рынке.

Следует привести ссылку на исследования биоэквивалентности, проведенные для анализа эквивалентности в отношении изменений в производстве на этапе разработки и обоснования изменений между

лекарственными формами для клинических испытаний и готовой продукцией, предназначенной для реализации на рынке.

В отношении биологических или биотехнологических препаратов в данном разделе также должны содержаться перекрестные ссылки на данные доклинических и функциональных анализов.

Сравнительные исследования ФК, свидетельствующие о степени эквивалентности ключевых параметров ФК биологически аналогичного лекарственного средства и эталонного препарата, являются неотъемлемой частью общей сравнительной оценки.

Должно быть указано название препарата (использованного в клинических испытаниях) с пояснением относительно допуска препарата к реализации на территории Союза.

#### 2.1.4. Распределение.

Объем распределения, данные связывания с белками при анализе в лабораторных и естественных условиях, сведения о распределении в тканях, а также данные подсчета количества эритроцитов.

#### 2.1.5. Элиминация.

Путь выведения из организма (обмен веществ, выведение ренальным или билиарным путем), клиренс, период полураспада.

##### 2.1.5.1. Выделение.

Пути выделения продукта из организма. Доля продукта, выделяющегося из организма в неизменном виде. Участие активных транспортных белков при выделении продуктов почечным путем.

##### 2.1.5.2. Метаболизм.

Идентификация метаболитов, степень метаболизма, пути метаболизма, ферменты, участвующие в метаболизме. Участие метаболитов в действии лекарства. Данные исследований в лабораторных и естественных условиях.

### 2.1.5.3. Взаимные превращения.

Актуальные в отношении хиральных продуктов.

### 2.1.5.4. Фармакокинетика метаболитов.

Информация, касающаяся фармакокинетики активных метаболитов, и, при наличии, неактивных метаболитов.

### 2.1.5.5. Последствия возможного генетического полиморфизма.

Оценка последствий, если в обмене веществ участвуют полиморфные формы ферментов (например, CYP2D6, CYP2C19, N-ацетила).

### 2.1.6. Пропорциональность доз и временная зависимость.

#### 2.1.6.1. Пропорциональность дозы.

Пропорциональность дозы после однократного введения дозы и в равновесной концентрации.

#### 2.1.6.2. Временная зависимость.

Системное воздействие после однократного и многократного введения терапевтической дозы и оценка временной зависимости.

### 2.1.7. Внутри- и межиндивидуальная вариабельность.

Данные интра- и интериндивидуальной вариабельности параметров фармакокинетики (предпочтительно у целевой группы населения). Данные интра- и интериндивидуальной вариабельности могут быть взяты из сводных результатов анализов фармакокинетики у населения.

### 2.1.8. Фармакокинетика у целевой популяции.

Доступные данные по ФК исходного соединения и активных метаболитов у целевой группы населения с особым акцентом внимания на отличия у здоровых добровольцев, в том числе на изменчивость у пациентов. Данные ФК препарата у населения, если таковые имеются.

В зависимости от объема информации в содержание могут быть включены несколько подзаголовков.

Если данные ФК в основном были получены при исследовании у целевой группы населения, а не у здоровых добровольцев, данный раздел необходимо удалить, а данные по фармакокинетике препарата у целевой группы населения необходимо привести выше.

#### 2.1.9. Особые группы населения.

Должны быть проанализированы доступные данные ФК исходного лекарственного средства и активных метаболитов у особых групп населения.

Данные из модуля регистрационного досье 5.3.3.3 отчет об исследовании внутреннего фактора ФК, а также модуля регистрационного досье 5.3.3.5 отчет об исследовании ФК у населения (данные должны быть представлены подобно предыдущим разделам и могут быть включены в одну общую сводную таблицу).

Здесь могут быть отражены результаты обзорного анализа данных различных исследований, которые могут способствовать пониманию различий в фармакокинетике, с указанием заявлений о возможных последствиях. Данные изменения могут быть связаны с внешними или внутренними факторами, такими как возраст, пол, раса, курение, метаболический полиморфизм, функции почек и печеночная недостаточность. Варианты, связанные с метаболическим полиморфизмом, должны быть описаны и прокомментированы в пункте «Выведение из организма» выше. В зависимости от обстоятельств в отношении детского населения могут быть включены данные моделирования и симуляции.

##### 2.1.9.1. Люди пожилого возраста.

Если указанные данные невозможно взять из материалов заявления или при разных возрастных границах, сообщенных заявителем, рекомендуется добавить таблицу в виде вопроса в перечень вопросов отчета, представляемого на 120-й день.

Если болезнь (заболевание) распространена у лиц пожилого возраста, должны быть представлены какие-либо конкретные данные исследований ФК и рандомизированных контролируемых клинических исследований у лиц пожилого возраста или подтвержден факт не проведения таких исследований.

При наличии вероятности изменения ФК у пожилых людей, например, в связи с нарушением функции почек, следует прокомментировать необходимость коррекции дозы.

#### 2.1.9.2. Дети.

Приводятся общие комментарии эксперта по фармакокинетике у отдельных групп населения.

Указывается, в достаточной ли степени описана фармакокинетика исходного препарата и активных метаболитов у особых групп населения.

Включена ли в общую характеристику лекарственного препарата для медицинского применения достаточная информация о фармакокинетике у особых групп населения, и отражено ли возможное отсутствие информации (ограничения, меры предосторожности, корректировки дозы).

Важно учитывать соотношение ФК/ФД при оценке необходимости в ограничениях, мерах предосторожности, корректировке дозы для особых групп населения. Необходимо учитывать отношения концентрация-эффект и концентрация-нежелательный эффект.

#### 2.1.10. Взаимодействия.

Критическое представление результатов исследования.

При наличии данных должны быть представлены комментарии относительно лекарственных взаимодействий (данные должны быть представлены подобно предыдущим разделам и могут быть включены в 1 общую сводную таблицу).

2.1.10.1. В лабораторных условиях.

Данные из модуля регистрационного удостоверения 5.3.2 исследования в лабораторных условиях с использованием биоматериалов человеческого происхождения.

2.1.10.2. В естественных условиях.

Данные из модуля регистрационного удостоверения 5.3.3.4 отчет об исследовании внутреннего фактора ФК.

2.1.10.3. Общие комментарии эксперта по оценке аспектов взаимодействия.

Комментарии, касающиеся проведенных исследований взаимодействия.

Сделаны ли соответствующие выводы из проведенных исследований?

Комментарии относительно информации о взаимодействиях, включенных в краткую характеристику лекарственного средства (ограничения, меры предосторожности, корректировка дозы). Важно учитывать отношение ФК/ФД при оценке необходимости в ограничениях, мерах предосторожности, корректировке дозы при совместном назначении с другими лекарственными средствами. Необходимо учитывать отношения концентрация-эффект и концентрация-нежелательный эффект.

Выявление потенциальных взаимодействий, например, ингибирование или индукция ферментов (переносчиков), которые не

были изучены в исследованиях взаимодействия в лабораторных или в естественных условиях.

Выявление потенциальных взаимодействий, не изученных на уровне всасывания.

#### 2.1.11. Воздействие, значимое для оценки безопасности.

Обобщите данные планируемого уровня безопасности у целевой популяции в равновесной концентрации, а также у определенных групп населения с повышенным уровнем безопасности для последующего использования в доклинической оценке уровня безопасности.

#### 2.1.12. Общее заключение эксперта по фармакокинетике.

Содержание этого пункта может быть перенесено в экспертный модуль «Оценка безопасности, качества, эффективности».

В связи с этим может потребоваться проведение отдельного и углубленного анализа для обеспечения всестороннего доступа эксперта к соответствующим данным для более адекватной оценки соотношения польза – риск препарата.

В этом разделе эксперт по оценке должен выделить важнейшие вопросы, описанные в различных разделах доклада (всасывание, распределение, выведение из организма), а также дать заключение по качеству фармакокинетической документации с особым акцентом внимания на выявленных недостатках.

Кроме того, в данном разделе должна быть приведена оценка характера изложения фармакокинетической информации в краткой характеристике лекарственного препарата и в особенности должны содержаться с надлежащим обоснованием заявления, приведенные в соответствующих разделах краткой характеристики лекарственного препарата. Эксперт по оценке должен прокомментировать наличие или отсутствие достаточной информации и (или) сведений по мерам

предосторожности (ограничениям) в общей характеристике лекарственного препарата в случае отсутствия информации по определенным группам пациентов (почечная (печеночная) недостаточность, дети, пожилые люди и др.).

В качестве альтернативы в этом разделе можно просто сформулировать основные выводы, и в этом случае текст в «Обзорном модуле» необходимо будет проработать отдельно.

Выделите любые области соответствия (несоответствия) с содержанием раздела «клинической обзор» в представленном досье.

## 2.2. Фармакодинамика.

### 2.2.1. Введение.

Краткие сведения о проведенных исследованиях, характеристика здоровых добровольцев (пациентов), структура исследования и сведения о точках клинической эффективности.

В отношении биоаналогов (биосимиляров) должна быть произведена сравнительная оценка фармакодинамического эффекта исследуемого и эталонного препарата у групп населения, характеристики которых позволяют наилучшим образом выявить различия. Необходимо привести обоснование структуры и продолжительности исследований. Комбинированные исследования ФК/ФД могут быть источником необходимой информации о взаимосвязи между количеством использованного средства и эффектом. Показания выбранной дозы должны отражаться на крутом участке кривой «доза-эффект». Полезными могут быть данные исследований с использованием более чем 1 дозы. Если исследования ФК/ФД используются для доказательства сходства биологических лекарственных препаратов, необходимо в обязательном порядке исследовать допустимый диапазон доз, чтобы продемонстрировать

чувствительность анализа. Пределы, определяющие эквивалентность параметров ФК и ФД должны быть определены и обоснованы заранее.

### 2.2.2. Механизм действия.

Можно описать режим фармакодинамического действия по отношению к клинически желаемым первичным физиологическим (терапевтическим) эффектам (первичное фармакодинамическое действие). В данном разделе или разделах ниже также можно прокомментировать актуальность выбранных биомаркеров ФД.

Кроме того, принимая во внимание природу исследуемого вещества, необходимо прокомментировать потенциальные вторичные фармакодинамические действия препарата.

### 2.2.3. Первичная фармакология.

Необходимо провести критическую оценку актуальности используемых биомаркеров.

Также следует привести описание механизма действия, зависимости «доза-эффект», в том числе периода действия препарата, а также обоснование режима дозирования.

Особенно важно привести описание первоначальных исследований по определению размера доз.

Цель изложения вышеуказанной информации заключается в описании выбора доз для подтверждающих исследований зависимости «доза-эффект» на основе параметров эффективности и переносимости при увеличении дозирования. Целями являются предварительное изучение терапевтического диапазона и определение реакции на дозу препарата.

Опишите какую-либо генетическую разницу в ФД реакциях на препарат, а также потенциальные различия у детей (например, вследствие созревания).

В данном разделе могут быть описаны результаты специальных исследований (например, исследований иммуногенности и микробиологических исследований).

#### 2.2.4. Вторичная фармакология.

Рассмотрите показатели вторичной фармакологии (в отношении показаний к применению). Общие характеристики переносимости у здоровых добровольцев в отношении вторичной фармакологии в рамках проведения соответствующих исследований с динамическими конечными точками клинической эффективности, например, артериальное давление за 24-часовой период, биохимические показатели, уровень вирусной нагрузки, ЭКГ, ЭЭГ и др.

#### 2.2.5. Взаимосвязь между концентрацией в плазме и эффектом.

Данные из модуля регистрационного досье 5.3.4 по ФК/ФД у здоровых добровольцев и пациентов.

Показатель отношения «концентрация в плазме – эффект», разделенный на показатель отношения «доза – эффект» и показатель отношения «эффект – концентрация» с особым акцентом внимания на начале и прекращении действия.

При наличии данные ФК, имеющие отношение к ФД также могут быть описаны здесь для передачи информации об источниках вариаций в ФК/ФД.

Показатели отношения дозы (концентрации, действия) после например фармакокинетического скрининга населения также могут описываться в разделе «Клиническая эффективность, исследования зависимости «доза – эффект», если результаты обосновывают заявление об эффективности и безопасности.

В принципе, в данном разделе и в разделе «Фармакокинетика» можно отразить результаты обзорного анализа данных различных

исследований, которые могут облегчить понимание различий в ФК/ФД препарата.

Необходимо провести критическую оценку выбора используемых биомаркеров.

#### 2.2.8. Общее заключение эксперта по фармакодинамике.

Содержание этого пункта может быть перенесено в «Обзорный модуль» отчета.

В связи с этим может потребоваться проведение отдельного и углубленного анализа для обеспечения всестороннего доступа к соответствующим данным для более адекватной оценки соотношения польза – риск препарата.

В этом разделе эксперт по оценке должен выделить важнейшие вопросы, описанные в различных разделах доклада (всасывание, распределение, выведение из организма), а также дать заключение по качеству документации по фармакодинамике с особым акцентом внимания на выявленных недостатках.

В качестве альтернативы в этом разделе можно просто сформулировать основные выводы, и в этом случае текст в модуле «Оценка безопасности, качества, эффективности» необходимо будет проработать отдельно.

Выделите любые области соответствия (несоответствия) с содержанием раздела «клинической обзор» в представленном досье и прокомментируйте применимость общей характеристики лекарственного средства для медицинского применения.

### 3. Клиническая эффективность.

#### 3.1. Общее руководство.

Отчет должен содержать подробные сведения в объеме, достаточном для повторной оценки другими экспертами

уполномоченной экспертной организации референтного государства и государства признания.

Несмотря на то что настоящий отчет должен включать в себя необходимые сведения, позволяющие понять содержимое регистрационного досье, рекомендуется сосредоточить внимание на существенных выводах и сведениях о недостатках, служащих обоснованием для разработки вопросов для заявителя, с обсуждением (интерпретацией) результатов для дальнейшего обзора соотношения польза – риск и разработки рекомендаций Экспертным комитетом при Евразийской экономической комиссии.

Беспорядочное копирование с досье заявителя (части «Обзор» и «Краткая сводная информация») в регистрационном досье недопустимо.

Таким образом, необходимо придерживаться краткого описания отдельных исследований (для сбалансированного представления положительных и отрицательных выводов).

Необходимо провести границу (также в комментариях) между базовыми клиническими исследованиями и дополнительными испытаниями, исходя из заключения о значимости каждого отдельного исследования (следует перечислить все исследования, по возможности ссылаясь на таблицы сводных данных).

Предпочтительным является использование таблиц (графиков, изображений) (но не объемных текстовых описаний).

Необходимо обеспечить четкое разделение представленных данных и комментарии эксперта по оценке.

Критическая оценка (например, комментарии в отношении применимости результатов и интерпретации данных, выводы) должна быть приведена в конце каждого подраздела раздела «Комментарии эксперта по оценке». Словосочетание «Серьезное замечание»

(см. предложенный Перечень вопросов) может быть использовано при необходимости для перекрестной ссылки на Перечень вопросов.

В отчете следует указать необходимость проведения дополнительной экспертизы (например встреча с группой научных консультантов для решения некоторых нерешенных клинических вопросов или необходимость дальнейшей оценки вопросов фармаконадзора).

В отчете должны быть подчеркнуты выводы, подлежащие отражению в краткой характеристике лекарственного средства.

### 3.2. Введение.

Используйте краткое вступление по общим особенностям представленных данных и заявленного показания к применению.

В введении должен быть включен табличный обзор соответствующих клинических исследований, номер исследования, дизайн исследования и количество пациентов в группах лечения, исходные характеристики групп лечения (например, возраст, пол и тяжесть заболевания), параметры эффективности и результаты эффективности. Данная таблица должна быть составлена в соответствии с таблицей регистрационного досье 2.7.3.1, по мере применимости.

В части показаний по применению, должен быть описан опыт исследования у особых групп населения в дополнение к тому, что указано в разделе 3.3.

Если применимо должны быть приведены сведения о научных рекомендациях по клинической эффективности (пункт с подробными данными по заявленным и представленным рекомендациям).

В введении должна быть включена заключительная оценка соблюдения правил надлежащей клинической практики Союза

(подлежит переносу в содержание пункта 1.2 «Аспекты надлежащей клинической практики» и «Обзорный модуль»).

3.3. Исследования зависимости «доза-эффект» и основные клинические исследования.

Должна быть дана оценка основания для выбора дозы препарата для проведения основных исследований. Здесь могут быть приведены подробные сведения или приведена ссылка на раздел «Клиническая фармакология».

Краткое описание (если не приведено в другом месте) с учетом (при необходимости) режима введения, величины, диапазона исследуемых доз, обоснования выбора суррогатных точек клинической эффективности и результатов, отражающих влияние на:

предварительные данные об эффективности.

рекомендации по величине (режиму) дозирования.

Должно быть дано описание наиболее подходящих методов анализа ФК/ФД и их результаты, а также данные о ФК у населения с указанием ссылок на соответствующие разделы для получения подробной информации.

3.4. Основные исследования.

В отношении каждого исследования, идентифицируемого в тексте (например по номеру протокола) необходимо представить и прокомментировать соответствующие методы и результаты. Рекомендуется включение в содержание таблиц.

Подробный опросный лист по описанию методов испытаний, результатам и комментированию приведен в шаблоне. Данный опросный лист не является обязательным, он служит источником упорядоченного списка предполагаемых вопросов для включения в отчет. Актуальность каждого вопроса и (при необходимости)

требуемый уровень детализации сведений следует рассматривать в индивидуальном порядке.

По мере необходимости следует включать в содержание критические замечания.

Идентификация и описание исследования.

Следует указать номер и название исследования. Здесь же должен быть указан порядок распределения участников по группам лечения (например, случайное распределение, рандомизация, или рандомизированное разделение).

Сведения о методах и результаты могут быть представлены совместно или по отдельности для каждого испытания (в зависимости от типа исследований и схожих характеристик).

#### 3.4.1. Методы.

Необходимо придерживаться наиболее важных пунктов (см. маркированный список), для каждого конкретного случая.

##### 3.4.1.1. Участники исследования.

Критерии включения (невключения), места (например, регионы, где были расположены места набора участников) и условия (тип мест набора участников, например, тип больницы (отделения)), в которых производился сбор данных.

##### 3.4.1.2. Лечение.

В разделе должна быть дана подробная информация о лечении (или иных вмешательствах) для каждой группы, а также о порядке и времени введения препарата.

##### 3.4.1.3. Цели.

Конкретные цели и гипотезы. указывается статистическая гипотеза (например, превосходство, эквивалентность или не меньшая эффективность для первичной точки(ек) клинической эффективности и

какое-либо обоснование вероятности ожидаемого масштаба эффекта или выбора показателя допустимой ошибки).

#### 3.4.1.4. Результаты (точки) клинической эффективности.

В разделе должны быть четко определенные первичные и вторичные выходные показатели и, по мере применимости, любые методы, используемые для повышения качества измерений (например, множественные наблюдения, обучение экспертов по оценке, централизованные (независимые) обзоры).

При необходимости сосредоточьтесь на наиболее важных вторичных точках клинической эффективности. По мере применимости изложите обоснования, представленные заявителем в пользу выбора каких-либо суррогатных точек клинической эффективности.

Необходимо прокомментировать обоснованность любых суррогатных точек клинической эффективности.

Необходимо привести краткие комментарии по клинической значимости вышеупомянутых точек клинической эффективности.

#### 3.4.1.5. Размер выборки.

Необходимо привести порядок определения размера выборки и, в применимых случаях, описание любых промежуточных анализов и правил остановки.

#### 3.4.1.6. Рандомизация.

Методы, используемые для обеспечения последовательности рандомизированного распределения, и критерии стратификации для ее реализации.

#### 3.4.1.7. Обеспечение анонимности данных («ослепление»).

Независимо от участия в исследовании, лица, обеспечивавшие вмешательство, и лица, оценивавшие исход, знали о групповом распределении. Если нет, то как оценивался успех «ослепления»?

#### 3.4.1.8. Статистические методы.

Статистические методы, используемые для сравнения групп по первичным точкам клинической эффективности (включая определение групп населения для основного анализа, вероятность ошибок, коррекцию на множественность, краткое описание используемых статистических методов, промежуточные анализы); методы дополнительных анализов, (например, анализ подгрупп и скорректированные анализы).

Приемлемость плана статистического анализа.

Необходимо прокомментировать какие-либо отклонения от предварительно заданного плана статистического анализа.

#### 3.4.2. Результаты.

Необходимо придерживаться наиболее важных пунктов (см. маркированный список) для каждого конкретного случая.

##### 3.4.2.1. Схема распределения участников в исследовании

Необходимо описать порядок прохождения участниками всех этапов исследования (по возможности, использовать диаграмму, указанную ниже (или в качестве альтернативы использовать таблицу)).

В частности, для каждой группы, необходимо указывать число участников, распределенных по группам в рандомизированном порядке, получивших назначенное лечение, выполнивших требования протокола исследования и прошедших анализы на определение первичного исхода, например:

включение в исследование (число субъектов, прошедших скрининг, количество рандомизированных субъектов, количество субъектов, исключенных из исследования с указанием причины, даты периоды набора субъектов для участия в исследовании);

распределение (по группам воздействия, количество рандомизированных субъектов, количество субъектов, начавших назначенное лечение, количество субъектов, не начавших назначенное лечение с указанием причин);

наблюдение после проведения лечения (по группам воздействия, количество субъектов, не прошедших наблюдение после проведения лечения, с указанием причин, количество эпизодов прерывания лечения по протоколу, период наблюдения);

анализ (количество субъектов, вошедших в группу анализа на определение первичных точек клинической эффективности, количество исключенных субъектов с указанием причин).

Необходимо приведение сведений об отклонениях от протокола запланированных исследований с указанием причин.

Необходимо описание критериев освобождения от лечения и раннего выхода из исследования, если подобные сведения будут способствовать пониманию интерпретации результатов.

#### 3.4.2.2. Набор участников.

Даты набора и наблюдения после проведения лечения.

#### 3.4.2.3. Проведение исследования.

Необходимо указать были ли внесены значительные изменения в протокол (если это не описано в разделе статистического анализа). По мере применимости необходимо привести сведения, касающиеся результатов проверки на предмет соблюдения протокола и Правил надлежащей клинической практики Союза.

#### 3.4.2.4. Исходные данные.

Исходные демографические и клинические характеристики каждой группы.

В частности, необходимо привести сведения, свидетельствующие об асимметрии в характеристиках по всем группам воздействия.

Необходимо прокомментировать как характеристики исследуемой группы населения отражают предполагаемое показание к применению препарата (либо отложить комментарии до их включения в общие выводы).

Необходимо прокомментировать сходства и расхождения между группами воздействия (если применимо).

В случае необходимости, приводятся комментарии о приверженности участников к лечению.

#### 3.4.2.5. Проанализированная выборка.

Необходимо указание количества участников (знаменатель) в каждой группе, включенных в каждый анализ, а также было ли участие в анализе обусловлено «приверженностью к лечению». По возможности, приводятся результаты в абсолютных цифрах (например, 10/20, но не 50 %).

#### 3.4.2.6. Исходы и оценка.

Необходимо представление краткой сводки результатов по каждому первичному и вторичному исходу у субъектов каждой группы с расчетной точностью (например, 95 % CI).

Необходимо описать клиническую значимость наблюдаемого эффекта, так как это может быть особенно важно для оценки отношения польза – риск.

#### 3.4.2.7. Дополнительные анализы.

Необходимо прокомментировать представленные сведения о ряде проведенных анализов, включая подгрупповой анализ и скорректированные анализы, а также запланированные и обзорные

анализы (подгрупповые анализы и другие анализы по полученным результатам).

Может потребоваться изложение обоснований выбора анализа.

#### 3.4.2.8. Краткий обзор основных результатов эффективности.

Следует обобщить (в табличной форме) наиболее актуальную информацию, отражающую результаты основного исследования эффективности. Данные обобщенные сведения должны быть адаптированы к массиву данных, использованных уполномоченными экспертными организациями государств-членов для составления заключения об эффективности. Таким образом, важно отразить результаты анализа, считающегося наиболее значимым (предпочтителен анализ общей выборки и группы пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом, но возможен также клинически определенный подгрупповой анализ (заранее оговоренный анализ или анализ по результатам и др.)). Данные заранее оговоренного первичного анализа должны быть представлены в любом случае.

Для отображения данных конкретных исследований необходимо использовать следующую таблицу стандартной формы. Уровень детализации должен обеспечивать возможность использования данных для дальнейшего комментирования и заключения о пользе препарата, а также для обзора соотношения польза – риск. Данные групп лечения, а также сведения о совокупности различных субъектов, подлежащих анализу, должны быть представлены в отдельных ячейках (например, общая выборка и группа пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом). Причины отсева должны быть обобщены.

Данные различных основных испытаний должны быть представлены в отдельных таблицах. В этом разделе, кроме данных

таблиц включение дополнительного текста не предполагается. Подробное описание данных испытаний с конкретной информацией по структуре дизайна и расчету соотношений приводятся в других разделах. Данные по безопасности подлежат отражению в разделе «Клиническая безопасность».

### 3.5. Клинические исследования у особых групп населения.

В данном разделе следует описать специальные исследования (например, у детей, пожилых людей и субъектов, страдающих от почечной или печеночной недостаточности). Необходимо описать данные исследования в соответствии с рекомендациями в отношении основных исследований, включая соображения по коррекции доз.

### 3.6. Анализ, выполняемый в рамках проведения испытаний (сводный анализ и мета-анализ).

В данном разделе должны быть указаны критерии данных анализов, включая обзорный анализ по всей базе данных, учитывая различные модификаторы эффекта (пол, возраст, влияние препарата на сопутствующие заболевания, курение и т. д.).

Также может потребоваться обзор соотношения «доза-эффект» у особых групп населения (вес, клиренс креатинина и т. д.).

### 3.7. Дополнительные исследования.

Дополнительные исследования подлежат краткому обзору с применением кумулятивного подхода. В отношении биофармацевтических препаратов следует отметить образование антител и соответствующее влияние на эффективность (например, сведения о нейтрализующих антителах).

### 3.8. Общее заключение эксперта по оценке клинической эффективности.

#### 3.8.1. Выводы по клинической эффективности.

Обсуждение результатов часто является наиболее важной частью отчета по критической оценке. С точки зрения структуры обсуждение выводов должно в принципе соответствовать схеме изложения результатов, описанной выше.

Необходимо обеспечить максимально возможную точность и краткость изложения (часто обсуждение результатов характеризуется пространственными выражениями и многословностью, но истинный смысл данных до читателя не доносится).

При обсуждении результатов по каждому разделу рассмотрению подлежат следующие вопросы:

наиболее важные выводы и недостатки, описанные выше (повторное изложение результатов не допускается), обзор согласованности результатов, обобщение имеющихся аргументов каждого заключения;

соответствие (несоответствие) представленных данных предусмотренным требованиям (юридическое основание, руководящие принципы, научные рекомендации);

основные возникшие вопросы, в каком объеме они должны быть решены;

важные вопросы, подлежащие рассмотрению Экспертным комитетом при Евразийской экономической комиссии.

Критическому обзору подлежат и дизайн, и результаты исследования. Необходимо представить однозначное заключение по ключевым элементам (например, выбору компараторов, точек клинической эффективности, а также в отношении недостатка данных). Далее приводится подборка потенциальных аспектов, подлежащих рассмотрению в рамках такого обсуждения результатов.

### 3.8.2. Дизайн и проведение клинических исследований.

Соответствует ли дизайн исследований предусмотренным требованиям (рандомизированные исследования воздействия, контролируемого по активному препарату, и исследования плацебо контролируемого воздействия)? Если нет, то каковы обоснования и являются ли они приемлемыми?

Надлежащим ли образом выбрана исследуемая группа больных (комментарии относительно критериев включения (невключения))?

Применим ли препарат сравнения? В случае использования активного препарата сравнения необходимо прокомментировать актуальность в связи с утвержденными в Союзе вариантами лечения.

Какова критическая оценка целесообразности выбора точек клинической эффективности, а также продолжительность исследования с учетом регулирующего руководства (научных рекомендаций)? Достаточна ли информативность суррогатных маркеров для замены фиксированных точек клинической эффективности? Какова приемлемость комбинированной конечной точки и областей ее применения?

В зависимости от обстоятельств, применимость методов, целесообразность их применения, анализа и представления результатов основных исследований. Необходимо прокомментировать особые проблемы в отношении дизайна исследования.

Соответствует ли дизайн требованиям законодательства, действующим руководящим принципам, научным рекомендациям?

Каковы последствия любой инспекции на предмет соблюдения Правил надлежащей клинической практики Союза?

### 3.8.3. Данные об эффективности и дополнительные анализы.

Величина и клиническая значимость эффекта. Должна быть описана клиническая значимость наблюдаемого эффекта, так как это может быть особенно важно для обзора соотношения польза – риск.

Каковы основные выводы (или неопределенности)? Какие ключевые выводы (или неопределенности) должны входить в обзор соотношения польза – риск?

Возможность обобщения пробных результатов (степень соответствия). Подтверждают ли результаты заявленное показание к применению?

Требуется ли проведение каких-либо дополнительных анализов, и каковы причины запроса на их проведение?

Если данные анализов подгрупп имеют особое значение для общей оценки эффективности, это должно быть объяснено.

Какие основные вопросы были подняты в ходе оценки (серьезные возражения и другие проблемные вопросы).

Необходимо прокомментировать какие-либо обоснования отказа от проведения определенных исследований или замены оригинальных исследований сведениями из научных источников.

Необходимо указать недостаточность информации по определенным группам пациентов (детей, пожилых людей, женщин, имеющих способность к деторождению и т. д.) для подтверждения заявления в разделе 4.4 общей характеристики лекарственного препарата для медицинского применения, и также отметить данные сведения общем заключении, в случае предложения уполномоченной экспертной организацией о проведении последующего исследования.

Какие данные подтверждают возможность применения у детей?

В отношении биоаналогов-биосимиляров необходимо указать сравнительный характер полученных результатов исследования с выбранным эталонным лекарственным препаратом.

Какие выводы (или сведения об отсутствии информации) отражены в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения? Необходимо удостовериться в соответствии данных сведениям, указанным в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения (особенно, данные в разделе 5.1) и в том, что вся информация в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения прошла надлежащую экспертизу и научный анализ.

Необходимо указать наличие каких-либо неподтвержденных данных, подлежащих подтверждению после выдачи регистрационного удостоверения, и отражено ли это в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

#### 3.8.4. Выводы по клинической эффективности.

В данном разделе должны быть представлены краткие выводы, которые можно сделать на основании рассмотрения документации по исследованию клинической эффективности.

#### 4. Клиническая безопасность.

Сведения о безопасности должны включать в себя массив данных по всем пациентам, принявшим участие в данном исследовании, и эти данные должны быть представлены как результаты единого анализа. Вместе с тем следует описать и дать объяснение специфическим особенностям, связанным с исследованием клинической безопасности.

Необходимо указать проблемные вопросы, выявленные в доклинических исследованиях, которые могут негативно повлиять на применение препарата человеком (например, токсичность, метаболиты,

не образующиеся организмом животных, но производимые организмом человека), а также подобные вопросы в фармакодинамических исследованиях.

#### 4.1. Введение.

4.1.1. Краткое вступление по общим особенностям представленных данных.

В отношении биоаналогов-биосимиляров в результатах оценки клинической безопасности должны быть выделены любые потенциально значимые клинические различия между профилями безопасности эталонного и биоаналога-биосимиляра.

Особое внимание должно уделяться аспектам иммуногенности (например, выработке и характеристикам антител). Кроме того, должны быть рассмотрены любые результаты постмаркетингового наблюдения после выдачи разрешения на продажу или мониторинга в рамках фармаконадзора (см. Правила исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Евразийской экономической комиссией).

#### 4.2. Влияние лекарственного вещества на пациента.

Необходимо перечислить клинические исследования, результаты которых свидетельствуют о безопасности лекарственного препарата (рекомендуется использовать сводные таблицы).

Должна быть указана дата завершения сбора данных.

Количество и характеристики включенных в исследование пациентов (возраст, этап исследования (тяжесть заболевания)) и здоровых испытуемых (данные могут быть включены в сводную таблицу). Размер базы данных на 6-й и 12-й месяц, если речь идет о длительном лечении.

В частности, по мере использования и в случае необходимости необходимо указать базу данных по безопасности при применении у больных детей по возрастным группам.

В целом это относится к данным, полученным на 6-й и 12-й месяц исследования по непрерывной программе лечения, или к данным исследования по программе лечения с перерывами.

Необходимо представить любую информацию о лечении в течение периода, превышающего 12 месяцев.

Необходимо сделать обзор каких-либо ограничений в базе данных по безопасности в отношении предлагаемой целевой группы субъектов.

#### 4.3. Нежелательные явления.

Результаты должны быть представлены в соответствии с классификацией системы органов (SOC) (предпочтительные термины), включая данные о степени тяжести всех нежелательных побочных явлений. Необходимо представить данные в сводной таблице, аналогичной таблице, включенной в регистрационное досье (2.7.4.3), со статистическим анализом.

Во всех случаях необходимо представить результаты обзора отношения между нежелательными явлениями и реакциями (с указанием причинно-следственной связи) и другими переменными.

Таковыми переменными могут быть следующие:

продолжительность лечения;

режим и периоды дозирования;

совокупная токсичность и токсичность, обусловленная введенной дозой;

по мере необходимости, сопутствующие лекарственные препараты.

Комментарии об обратимости явления и о подтверждении доклинических данных приводятся в случае необходимости.

Необходимо указать возможную связь с актуальными аспектами производства (качества) (например, в отношении антигенных соединений).

В случае экспертизы регистрационного досье на биоаналоги-биосимиляры, даже при наличии свидетельств сопоставимости данных эффективности, у биоаналога-биосимиляра может наблюдаться отличающийся профиль безопасности (с точки зрения характера, степени серьезности или частоты развития нежелательных реакций). Должны быть получены данные предрегистрационного исследования безопасности у ряда пациентов, а также данные исследования с продолжительным лечением, достаточные для обзора сопоставимости профиля нежелательных явлений исследуемого и эталонного препаратов. Следует уделять особое внимание сравнению типов, степеней тяжести и частоты возникновения общих побочных реакций, отмеченных при применении биоаналога-биосимиляра и эталонного лекарственного препарата.

#### 4.4. Серьезные нежелательные явления и летальный исход.

После обзора общего профиля безопасности необходимо провести отдельный анализ серьезных нежелательных явлений.

Результаты должны быть представлены в соответствии с классификацией системы органов (SOC) (предпочтительные термины), включая данные о степени тяжести серьезных желательных явлений. Необходимо представить данные в сводной таблице, аналогичной таблице, включенной в регистрационном досье (2.7.4.3 и 2.7.4.6).

Во всех случаях необходимо провести обзор отношения между серьезными нежелательными явлениями (случаями летального исхода) и другими переменными:

Таковыми переменными могут быть следующие:

продолжительность лечения;

режим и периоды дозирования;

общая токсичность и токсичность, обусловленная введенной дозой;

по мере необходимости, сопутствующие лекарственные препараты;

обратимость (исход) явления (за исключением летального исхода);

#### 4.5. Данные лабораторных исследований.

Если болезнь (заболевание) часто встречается в пожилом возрасте, должна быть представлена информация по безопасности специально в отношении пожилых людей, либо отмечен факт ее отсутствия.

При оценке данных в отношении пожилых людей следует рассматривать не только количество включенных в исследование пациентов, но также результаты обзора соотношения польза – риск, так как во внимание должны быть приняты конкретные потенциальные риски (например, влияние на умственную деятельность, сердечно-сосудистую систему, почки и функции печени). При обзоре соотношения польза – риск следует принимать во внимание распространенность и тяжесть сопутствующих заболеваний у пожилых людей, также следует провести обзор имеющейся информации о параллельной фармакотерапии, особенно когда существует вероятность усиления действия неблагоприятных явлений на фоне одновременного введения других лекарственных препаратов.

Рекомендуется заполнить сводную таблицу сведений по нежелательным явлениям, как это указано в соответствующем разделе приложения № 7 к настоящим Правилам. Если составление данной таблицы не представляется возможным, рекомендуется добавить таблицу в виде вопроса в Перечень вопросов, составляемый на 120-й день критической оценки.

Любые заявления, сделанные в данном разделе, должны быть отражены в информации о фармацевтическом препарате.

Необходимо ввести (в сравнении с данными плацебо-контролируемого воздействия (воздействия, контролируемого по препарату сравнения)) клинически значимые отклонения (например, снижение у 10% пациентов уровня гемоглобина на 2 г/дл в течение 20-недельного воздействия).

Должен быть указан возврат к нормальным уровням показателей. Данная информация может быть включена в таблицу.

Сведения о пациентах, у которых отмечены отклонения, в 3 раза превышающие стандартное отклонение, должны указываться отдельно.

4.6. Безопасность применения препарата у особых групп населения.

Краткое резюме всей имеющейся информации, полученной по результатам доклинических и клинических исследований, для обоснования конкретных заявлений, изложенных в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения (например, гендерные различия, риск применения у беременных женщин, ожидаемое или наблюдаемое действие у детей (в соответствующих возрастных группах), пожилых людей и т. п.).

Формулировка должна быть краткой, а подробные сведения, выходящие за рамки основной информации, следует указывать только при их актуальности для критической оценки.

#### 4.7. Иммунологические явления.

В контексте обзора безопасности следует отметить образование антител (например, нейтрализующие антитела, аутоантитела, видовые антитела (например, НАМА (человеческие антимышиные антитела), НАНА (человеческий иммуноглобулин к гуманизированному антителу)) в случае выработки моноклональных антител. Необходимо прокомментировать актуальность (полезность) анализа.

#### 4.8. Безопасность при лекарственных и других взаимодействиях.

В этом разделе должны быть указаны данные фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия, имеющие непосредственное отношение к безопасности. Также должны быть рассмотрены данные соответствующих клинических исследований безопасности при одновременном применении других препаратов.

#### 4.9. Выход из исследования из-за нежелательных явлений.

Краткие данные, с возможным указанием перекрестных ссылок на таблицу регистрационного досье (2.7.4.5).

#### 4.10. Исследования после выхода препарата на рынок.

Должна быть выделена новая информация в отношении исследований после выхода препарата на рынок.

4.11. Общее заключение эксперта по оценке клинической безопасности.

##### 4.11.1. Выводы по клинической эффективности.

Обсуждение результатов часто является наиболее важной частью отчета по критической оценке. С точки зрения структуры обсуждение

выводов должно в принципе соответствовать схеме изложения результатов, описанной выше.

Необходимо обеспечить максимально возможную точность и краткость изложения (часто обсуждение результатов характеризуется пространственными выражениями и многословностью, но истинный смысл данных до читателя не доносится).

При обсуждении результатов по каждому разделу рассмотрению подлежат следующие вопросы:

наиболее важные выводы и недостатки, изложенные выше (повторное изложение результатов не допускается). Необходимо представить обзор согласованности результатов и обобщить имеющиеся выводы каждого заключения;

соответствие (несоответствие) представленных данных имеющимся требованиям;

основные возникшие вопросы, и в каком объеме они должны быть решены;

важные вопросы, подлежащие рассмотрению расширенным составом экспертов уполномоченной экспертной организации государства-члена для обсуждения;

какая информация должна быть отражена в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и в заключении;

какие ключевые выводы (или неопределенности) должны входить в обзор соотношения польза – риск.

#### 4.11.1.1. Конкретные вопросы для обсуждения.

Влияние лекарственного препарата на пациента: описание каких-либо ограничений в базе данных по безопасности в отношении предлагаемой целевой группы населения.

Какие выводы (или сведения об отсутствии информации) отражены в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения. Необходимо убедиться в соответствии данных сведениям, указанным в краткой характеристике лекарственного препарата для медицинского применения (например, в зависимости от обстоятельств, разделы 4.3 «Противопоказания», 4.4 «Особые указания», 4.7 «Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механические средства», 4.8 «Нежелательные эффекты», 4.9 «Передозировка») и, в том числе, что вся информация в краткой характеристике лекарственного препарата для медицинского применения была подвергнута надлежащей экспертизе и научному анализу.

Описание профиля безопасности лекарственного препарата и изученной степени безопасности.

Соответствие профиля безопасности прогнозируемому профилю безопасности на этапе доклинических исследований и известным классам эффектов.

В применимых случаях необходимо описать соответствующие аспекты безопасности, специфичные для применения препарата у детей по возрастным группам с указанием взаимосвязи этих данных с рекомендациями, приведенными в краткой характеристике лекарственного препарата. Имеются ли какие-либо конкретные (серьезные) нежелательные побочные реакции и (или) требования к мониторингу.

Достаточны ли данные долгосрочного исследования. Имеются ли каких-либо неподтвержденные данные, подлежащие подтверждению после выдачи регистрационного удостоверения, и отражено ли это в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского

применения. Существует ли необходимость в проведении дополнительных исследований (контрольных мероприятий) после выдачи регистрационного удостоверения.

В отношении биоаналогов-биосимиляров в однозначной форме необходимо отразить сравнительный характер полученных результатов исследования с выбранным эталонным лекарственным препаратом.

#### 4.11.2. Выводы по клинической безопасности.

В данном разделе должны быть представлены краткие выводы, которые можно сделать на основании рассмотрения документации по исследованию клинической безопасности (например, наиболее частые неблагоприятные реакции на лекарственное средство и другие существенные вопросы, касающиеся безопасности).

### 5. Фармаконадзор.

#### 5.1. Система фармаконадзора.

Будущий держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить наличие и надлежащее функционирование системы фармаконадзора до размещения продукта на рынке и в течение всего периода его продаж.

Заявитель представляет документы, в которых приведено подробное описание системы фармаконадзора и заявление, подписанное заявителем и квалифицированным специалистом по фармаконадзору с указанием того, что заявитель пользуется услугами квалифицированного специалиста, ответственного за обеспечение фармаконадзора и располагает необходимыми средствами для уведомления о каких-либо нежелательных реакциях, которые могут быть обнаружены либо в государствах-членах, либо в третьих странах.

##### 5.1.1. Ключевые вопросы для рассмотрения экспертом по оценке.

Представлены ли различные элементы системы, указанные в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза, и, если нет, то насколько обосновано их отсутствие? В надлежащем ли порядке рассмотрены отсутствующие элементы системы или элементы, указанные как запланированные для внедрения (подлежащие внедрению до размещения продукта на рынке), и подлежат ли они включению в перечень объектов последующих контрольных мероприятий (насколько реалистичны данные обязательства).

Является ли данный продукт первым продуктом, который компания планирует размещать на рынке, и какова степень его готовности? Если это не первый продукт, имеются ли сведения, касающиеся проблемных вопросов соблюдения необходимых норм в индивидуальных отчетах о безопасности или периодических отчетах по безопасности применения других препаратов (иными словами, имеются ли признаки ненадлежащего функционирования системы, применяемой компанией).

Имеются ли данные предыдущих инспекций системы фармаконадзора, в частности, свидетельствующих о наличии проблем, или такие данные отсутствуют (как правило, это применимо в отношении ближайшего будущего, но с течением времени теряет свою актуальность).

Можно ли судить об описанной системе фармаконадзора как о системе, способной проводить обработку прогнозируемого объема отчетов по безопасности в отношении данного препарата, или же она кажется «слишком маломасштабной» для обеспечения такой обработки. Характеризуется ли препарат более высоким показателем соотношения польза – риска в сравнении с предыдущими препаратами владельца регистрационного удостоверения.

Включает ли в себя организация деятельности компании сложный комплекс субподрядчиков и партнеров по лицензированию и т. п., то есть систему с множеством подразделений (нередко это самые слабые стороны организационного процесса).

Претерпела ли компания недавнее слияние.

Характеризуется ли лицензионная деятельность высокой специфичностью в отношении препарата (что подразумевает отсутствие проверок, даже если речь идет о хорошо организованных компаниях (субподрядчиках)).

Является ли данная информация описанием существующей системы или системы, внедрение которой планируется при допуске препарата для реализации на рынке (это будет, скорее всего, применимо в отношении первых продуктов, или совершенно новых, либо разных лицензионных соглашений).

Представляет ли собой данное описание значительные изменения в существующей системе.

Организована ли у субподрядчиков работа квалифицированного специалиста. Если да, то есть ли какие-либо признаки, что данный субподрядчик оказывает влияние на систему фармаконадзора.

Есть ли другая информация, ставящая под сомнение соответствие описанной системы имеющимся требованиям (например, информация, полученная из других органов, известные проблемы в отношении конкретного подрядчика, программного обеспечения и т. п.).

Рекомендована ли для проведения инспекция системы фармаконадзора вскоре после допуска препарата на рынок с целью устранения некоторых из указанных несоответствий.

Другие, возникающие вопросы.

В содержание отчета могут быть включены следующие заявления:

заявитель представил документы, в которых изложено подробное описание системы фармаконадзора. Заявление для фармаконадзора, подписанное заявителем и уполномоченным лицом, при этом в нем указано, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и предоставлены необходимые средства для извещения о любой нежелательной реакции, возникающей в государствах-членах, либо в третьей стране;

эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, удовлетворяет требованиям, и представляет надлежащее доказательство того, что заявителю предоставляются услуги уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор, и имеются необходимые средства для извещения о любой предполагаемой нежелательной реакции, возникающей в государствах-членах, либо в третьей стране. Если в описании системы фармаконадзора имеются нерешенные вопросы, которые необходимо решить и выполнить до допуска лекарственного препарата к реализации на рынке, то они должны быть указаны в качестве вопросов в перечне вопросов и (или) в качестве объектов последующих контрольных мероприятий в модуле сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности». При обнаружении недостатков в описании системы фармаконадзора или при отсутствии квалифицированного специалиста и средств сообщения о побочных реакциях, в зависимости от серьезности недостатков в отчет должен быть включен один из следующих пунктов:

эксперт считает, что система фармаконадзора, которая описана заявителем, имеет следующие недостатки: далее перечень недостатков;

с учетом того, что недостатки устраняются до того, как заявитель выводит лекарственный препарат на рынок, уполномоченная экспертная

организация может считать, что система фармаконадзора будет соответствовать требованиям. Прежде чем препарат поступит на рынок, заявитель должен представить убедительные данные, что система фармаконадзора принята и функционирует.

## 5.2. План управления рисками.

К 80-му дню эксперт должен выполнить первую общую оценку заявления для выявления каких-либо серьезных проблемных вопросов в плане управления рисками. Для оказания помощи и предоставлении рекомендаций эксперту может быть выделен специалист в области фармаконадзора (какие-либо конкретные вопросы и проблемы, определенные в процессе критической оценки досье, которые могли бы повлиять на план управления рисками). Сюда входят определенные выводы по доклинической безопасности, недостаточность досье по клинической фармакологии, потенциальные риски безопасности, выявленные из данных клинических испытаний и т. п. На этом этапе особенно важно идентифицировать проблемы безопасности (важные выявленные риски, важные потенциальные риски, важную недостающую информацию). Это тем более важно, если данные вопросы не были описаны заявителем в досье и, следовательно, вряд ли будут отражены в плане управления рисками.

Полученные рекомендации включаются в проект перечня вопросов, представляемых после подачи заявления на регистрацию. Важно отметить, что данные рекомендации могут содержать предлагаемые вопросы по плану управления рисками, подлежащие добавлению в перечень вопросов.

Необходимо перечислить вопросы и проблемы, выявленные в процессе общей оценки заявления, и подлежащие рассмотрению при оценке плана управления рисками.

6. Список использованной литературы.

7. Перечень вопросов, предложенных экспертом.

7.1. Классификация замечаний:

«критические замечания» — замечания, которые делают невозможным регистрацию лекарственного препарата. Теоретически одно критическое замечание может включать в себя несколько вопросов, в этом случае следует использовать нумерованные списки и подзаголовки. Критическое замечание должно быть понятно и четко изложено. Для этого могут потребоваться подробные комментарии со ссылками на подходящие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства). По возможности, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа (мер), ожидаемого от заявителя;

«прочие замечания» — замечания, которые могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о лекарственном препарате (общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения, листок-вкладыш, маркировка). Прочие замечания необходимо устранить на предрегистрационном этапе, в противном случае в регистрации может быть отказано.

В целях компиляции возражений и рекомендаций заинтересованных групп при составлении перечня необходимо, в целом, использовать подзаголовки.

Перечень замечаний необходимо продублировать в «Обзорном модуле» экспертного отчета;

«рекомендации» — рекомендации, которые содержат замечания эксперта (условия), не препятствующие регистрации лекарственного препарата и могут быть учтены после регистрации препарата, включены (изменены) в рамках процедуры внесения изменений.

8. Рекомендованные экспертом условия, выполнение которых необходимо после получения заявителем регистрационного удостоверения и утверждения общей характеристики лекарственного препарата для медицинского применения:

сведения, содержащиеся в данном разделе, также должны быть специально рассмотрены в соответствующем разделе модуля сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности» (например, конкретные замечания по информации о продукте).

«Консультации с пользователями» относительно читаемости инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата:

заявитель должен представить результаты оценки читаемости инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, проведенной с участием целевых групп пациентов (см. «Консультации с пользователями»), или обосновать отказ от проведения таких консультаций (для получения дополнительной информации относительно требований, представления и оценки результатов «консультации с пользователями» см. соответствующие акты органов Союза).

Во всех случаях необходимо определить и указать (см. «Обзор»), были ли «консультации с пользователями» относительно читаемости инструкции по медицинскому применению лекарственного средства фактически проведены или предусмотрены, либо определить и указать обоснованность отказа от проведения таких консультаций.

В случае проведения «консультации с пользователями» относительно читаемости Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и включения ее результатов в заявление эксперты должны включить оценку результатов «консультации с пользователями» в свои отчеты о проведении оценки, а также в

заключение об общей читаемости инструкции по медицинскому применению.

Любые возможные несоответствия или замечания (вопросы) должны быть включены в перечень вопросов.

---