

ПРИЛОЖЕНИЕ № 21

к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

ФОРМА заключения по оценке вносимых изменений типа I

Указания по заполнению: при использовании готовых шаблонов текста они выделены в настоящей форме знаками < > и курсивом; фрагменты шаблонов текста, заполнение которых производится путем ввода определенных вариантов текста по указанному свойству (параметру) приведены в фигурных скобках { } с указанием свойства (параметра), который необходимо внести курсивом, пояснения даны курсивом в квадратных скобках [].

(форма)

Заключение по оценке вносимых изменений типа I

Торговое наименование лекарственного препарата	
Международное непатентованное наименование	
Дозировка (дозировки) или концентрация (концентрации)	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения	
Докладчик	
Дата отчета	

Докладчик	
Крайний срок для представления отзывов	

Административная информация

Контактное лицо докладчика	Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:
Эксперты докладчика (внутренний и независимый)	эксперт по модулю 3 (качество): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты: эксперт по модулю 3 (доклиника): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты: эксперт по модулю 5 (клиника): Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты: эксперт по фармаконадзору: Ф.И.О.: номер телефона (факса): адрес электронной почты:

1. Рекомендация

На основе обзора данных о качестве, безопасности и эффективности эксперт считает, что тип изменений в соответствии с приложениями № 19 и 20 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила) для торгового наименования лекарственного препарата <торговое наименование>, <МНН>, при лечении <код МКБ> для следующего предлагаемого изменения <указать>:

<одобряется>;

<может быть одобрен при условии, что удовлетворительные ответы даются по «прочим замечаниям», как это описано в разделе 4 настоящей формы>;

<не одобряется, поскольку вызывает «критические замечания»>.

[Для правильного понимания области применения изменения следует добавить код изменения из приложения № 19 к Правилам или раздел изменений из приложения № 20 к Правилам]

Неодобряемое изменение означает, что с того момента, как были выявлены «критические замечания», они исключают рекомендацию для внесения изменений в регистрационное досье. Подробная информация об этих основных возражениях приводится ниже и направляется в письменной форме в дополнение к устному уведомлению об этом посредством телефонной связи. Помимо ответов на критические замечания в случае отказа удовлетворительные ответы должны быть даны также на «несущественные (другие) замечания», как это описано в разделе 4 настоящей формы.

Кроме того, докладчик рекомендует следующие условия для регистрационного удостоверения и изменения к предлагаемой общей характеристике лекарственного препарата (см. приложение А).

Основания для отказа:

[Раздел заполняется в случае отрицательного мнения]

2. Научная дискуссия

2.1. Введение

[Указывается краткое заявление о лекарственном средстве, в регистрационном досье которого предполагается внесение изменений, и его фармакотерапевтическом действии. Следует кратко остановиться на обосновании (причине) предлагаемого изменения. Если изменение является результатом предыдущей оценки или запроса, например, мер, принимаемых во исполнение каких-либо решений или ПООБ (периодически обновляемого отчета по безопасности), то следует кратко изложить их предыдущее обсуждение и заключение.

В соответствующих разделах и подзаголовке заключения на регистрацию (перерегистрацию, внесение изменений) следует придерживаться соответствующих полей по аспектам качества, доклиническим и клиническим аспектам, но при соответствующем обосновании допускается изменение формы. Информация о следующих частях может быть включена с подзаголовками (при необходимости).]

2.2. Аспекты качества

2.3. Доклинические аспекты

2.3.1. Методы: анализ представленных данных

2.3.2. Результаты

2.3.3. Обсуждение

2.4. Аспекты клинической фармакологии

2.4.1. Методы: анализ представленных данных

2.4.2. Результаты

2.4.3. Обсуждение

2.5. Аспекты клинической эффективности

2.5.1. Методы – анализ представленных данных

2.5.2. Результаты

2.5.3. Обсуждение

2.6. Аспекты клинической безопасности

2.6.1. Методы – анализ представленных данных

2.6.2. Результаты

2.6.3. Обсуждение

[В случае если подавалось заявление о внесении изменений по нескольким препаратам и в какой-либо из позиций мнения экспертов разделились в отношении группы лекарственных препаратов, его следует описать отдельно по каждому из лекарственных препаратов.]

2.7. Система фармакологического надзора

Эксперт считает, что система фармаконадзора, как описано заявителем, отвечает требованиям Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (далее – Союз) и обеспечивает достаточные доказательства того, что заявитель пользуется услугами квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, и имеет необходимые средства для уведомления о любой неблагоприятной реакции, которая может произойти в государствах – членах Союза (далее – государства-члены) или в государстве, не являющемся членом Союза.

Эксперт считает, что система фармаконадзора, как описано заявителем, имеет следующие недостатки <указать недостатки>:

При условии, что недостатки будут устранены до того, как заявитель представит лекарственный препарат на рынке, уполномоченная экспертная организация государства-члена может считать, что система фармаконадзора будет выполнять требования. Заявитель должен убедиться, что система фармаконадзора имеется в наличии и функционирует правильно, прежде чем продукт появится на рынке.

2.8. План управления рисками

[Эксперт должен провести первую общую оценку приложения, вместе с идентификацией каких-либо серьезных проблем в ПУР (плане по управлению рисками). Если в уполномоченной экспертной организации государства-члена созданы организационные структуры, отвечающие за работы в области фармаконадзора (далее – ОСОРОФ), их консультации для экспертов были бы полезными при заполнении данного раздела заключения. Это включает в себя особые выводы в части доклинической безопасности, отсутствие части исследований (или сведений) в плане и (или) отчете о клинических исследованиях фармакологии лекарственного препарата, потенциальные сигналы безопасности в рамках клинических исследованиях и т. д. На этом этапе особенно важно, чтобы проблемы безопасности идентифицировались (важные выявленные риски, важные потенциальные риски, важная недостающая информация). Это тем более важно, если эти вопросы не были определены заявителем в досье ранее и, следовательно, вряд ли будут отражены в ПУР в последующем.]

ОСОРОФ обеспечивает эксперта также рекомендациями по оценке ПУР. Этот совет будет частично основан на экспертных оценках досье, следовательно, экспертные отчеты по модулям М3 – М5

(приложения № 6 – 8 к Правилам) станут важным источником информации для эксперта.

Если консультация ОСОРОФ получена, она должна быть включена в проект заключения (список замечаний) для обсуждения. Важно отметить, что эти консультации ОСОРОФ также могут содержать предлагаемые вопросы по ПУР, которые будут добавлены в проект заключения эксперта. Если эксперт уклоняется от советов ОСОРОФ, то этот вопрос должен обсуждаться на уровне уполномоченной экспертной организации государства-члена.]

Вопросы и (или) проблемы для рассмотрения экспертом после консультации ОСОРОФ при оценке ПУР:

[Отразить вопросы и проблемы, которые были выявлены в ходе общей оценки заявления и которые следует рассматривать при оценке плана управления рисками со стороны ОСОРОФ].

2.9. Изменения в общей характеристике лекарственного препарата

[Изменения, вносимые в общую характеристику лекарственного препарата, должны быть описаны и представлены как новый текст с подчеркнутым и удаленным текстом, отмеченным как зачеркнутый. Однако, если эти изменения слишком обширны, изменения в соответствующих разделах общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) можно резюмировать и могут быть сделаны ссылки.]

Держателем регистрационного удостоверения предложены следующие изменения в ОХЛП <перечислить изменения>:

Докладчик запрашивает по причинам, рассмотренным подробно выше <следующие> <дополнительные> поправки к ОХЛП: <Включите

краткое описание пунктов, где предлагаются дальнейшие поправки к предполагаемым изменениям и причины этих запросов.>

Изменения также были внесены в инструкцию по медицинскому применению (листку-вкладышу) (ИМП (ЛВ)), чтобы привести ее в соответствие с текущей редакцией ОХЛП в соответствии с требованиями к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.

[Если результаты пользовательского тестирования были представлены по этой процедуре, следует это также обсудить.]

<Результаты пользовательского тестирования с использованием целевых групп пациентов относительно ИМП (ЛВ), представленные держателем регистрационного удостоверения, показывают, что ИМП (ЛВ) соответствует критериям удобочитаемости, изложенным в требованиях к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией.>

или

<Результаты пользовательского тестирования с использованием целевых групп пациентов относительно ИМП (ЛВ), представленные держателем регистрационного удостоверения, показывают, что ИМП (ЛВ) не отвечает критериям для удобства чтения, изложенным в требованиях к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией. Заявитель должен рассмотреть приведенные ниже

несущественные (прочие) замечания, касающиеся ИМП (ЛВ) в рамках пользовательского тестирования с использованием целевых групп пациентов>.

или

<Полное пользовательское тестирование с использованием целевых групп пациентов относительно ИМП (ЛВ) на основе сводного отчета <название продукта (названия продуктов)> не выполнялось. Сводный отчет, представленный заявителем, был признан приемлемым (неприемлемым)>.

[Последний вариант формулировки может быть включен, только если ОСОРОФ согласовал его.]

2.10. Прямое информирование медицинских работников

Эксперт считает, что прямое информирование медицинских работников (ПИМР) необходимо, чтобы общаться относительно *<указать краткое изложение вопроса для взаимодействия>*.

[Следует привести общие детали целевой аудитории ПИМР.]

Держатель регистрационного удостоверения должен согласовать переводы и местные особенности ПИМР с уполномоченными органами государств-членов. ПИМР следует направлять *<указать согласованную дату распространения ПИМР>* в *<указать целевую аудиторию>*.

[Следующие разделы, касающиеся применения лекарственного препарата у детей, по значимости и соответствию могут быть включены, только если необходимо для данного варианта]

2.11. Значение несоответствий педиатрических исследований

[Внимание! Если наблюдалось подтверждение сигнала среди детей для представления этого изменения или если это представление включает в себя педиатрические исследования, упомянутые в ОХЛП, следует использовать подходящие руководства в области педиатрии при оценке данных изменений.]

3. Общее заключение и воздействие на соотношение польза – риск

[В данном разделе следует добавить критический обзор представленных данных, подчеркивающих запрос изменения и его влияние на соотношение пользы-риска лекарственного препарата.

При ограниченном количестве данных, которые рассматриваются как ключевые для обеспечения положительного соотношения (превышения) пользы к ожидаемым рискам их получение в ходе специальных исследований может быть поставлено экспертом в условие выдачи регистрационного удостоверения. В случае если вопросы были определены для включения в приложение В как условия, используйте приведенное ниже заявление. Любая мера, определенная как условие, должна быть хорошо мотивирована в заявлении, а именно необходимость для условия должна быть объяснена в контексте положительного соотношения польза – риск.]

Эксперт считает следующие меры необходимыми:

<представить перечень запросов по доклиническим мерам>

<представить перечень запросов по вопросам, связанным с изучением фармакологии препарата>

<представить перечень запросов по эффективности препарата>

<представить перечень запросов по фармаконадзору>.

[В случае наличия запросов эксперта, связанных с безопасностью (то есть совокупного анализа безопасности, который должен быть представлен), следует указать]

Кроме того, эксперт пришел к выводу, что заявитель должен представить следующие данные по безопасности (в течение X месяцев) в очередном ПООБ: *<перечислить данные>*

[В случае если подавалось заявление о внесении изменений скомбинированное по нескольким препаратам и в какой-либо из позиций мнения экспертов разделились в отношении группы лекарственных препаратов, то их следует описать отдельно по каждому из лекарственных препаратов.]

Определить требования к периодичности подачи ПООБ, в случае если она отличается от нормального периода обновления ПООБ.

Эксперт рекомендует держателю регистрационного удостоверения продолжать представлять 6-месячный (годовой) ПООБ.

Держатель регистрационного удостоверения должен представлять ПООБ лекарственного средства исходя из международной даты регистрации МНН активной фармацевтической субстанции.

Рекомендации эксперта относятся к следующим новым условиям регистрации *<указать условия>*:

Эксперт считает, что следующие обязательства были выполнены, и поэтому рекомендует исключить их из приложения В:

Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства:

[Дополнительные мероприятия по минимизации риска, которые будут выполнены держателем регистрационного удостоверения, должны быть перечислены в данном разделе.

В случае необходимости проведения дополнительных мероприятий по минимизации рисков (например, контролируемое распространение препарата, обучающие программы, программа по предотвращению беременности) помимо указанных в ОХЛП, они должны быть перечислены здесь, и по мере необходимости должно быть обеспечено их правильное выполнение государствами-членами. Любое исключение из этого правила (например, введенное программой эпиднадзора в некоторых государствах-членах) должно быть обсуждено и отражено в экспертном заключении].

Обязательство завершить пострегистрационные действия

Держатель регистрационного удостоверения должен завершить в установленные сроки следующие действия:

Описание	Дата выполнения

Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства, которые будут осуществляться государствами-членами:

[Должны быть перечислены актуальные мероприятия по минимизации рисков, которые будут осуществляться государствами-

членами. Они должны отражать информацию из предыдущего раздела пока не появятся данные по минимизации риска для конкретного государства-члена.

Это приложение должно быть предусмотрено, когда есть условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства, указанные в приложении В (например, контроль распространения препарата, обучающие материалы, программа профилактики беременности), которые требуют от государств-членов обеспечить их правильную реализацию. Любое исключение из этого правила (например, созданное программой эпиднадзора в некоторых государствах-членах) должно быть обсуждено и отражено в заключении.]

Педиатрические данные

[Внимание! Если наблюдалось подтверждение сигнала среди детей для представления этого изменения или если это представление включает в себя исследования у детей, упомянутые в ОХЛП, следует использовать подходящие руководства в области педиатрии при оценке данных изменений.]

4. Запрос дополнительной информации

4.1. Критические замечания

[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 соответствующие акты органов Союза.

По возможности замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа и (или) мер, ожидаемых от заявителя.

Несущественные (другие) замечания – замечания, которые могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о лекарственном препарате (например, ОХЛП, листок-вкладыш, маркировка). Несущественные (другие) замечания необходимо устранить до получения регистрационного удостоверения, в противном случае в регистрации может быть отказано. Формулировка замечаний должна содержать четкое научное обоснование поднятых в замечании вопросов.]

Аспекты качества:

<Имеются замечания, которые возникают по поводу закрытой части мастер-файла субстанции и которые изложены в отдельном приложении к настоящему заключению и не представляются держателю регистрационного удостоверения. Эти замечания будут переданы в конфиденциальном порядке владельцу закрытой части мастер-файла субстанции.>

Доклинические аспекты:

Клинические аспекты:

4.2. Несущественные (другие) замечания

Аспекты качества:

Доклинические аспекты:

Клинические аспекты:

5. Оценка эксперта подготовленной держателем регистрационного удостоверения сводной информации по безопасности лекарственного препарата

6. Обновленные общие выводы и влияние на соотношение пользы-риска в отношении применения данного лекарственного препарата

[В данном разделе следует привести обновленный сводный критический обзор представленных данных (как первоначальное представление, так и ответы держателя регистрационного удостоверения на редакцию сводной информации по безопасности лекарственного препарата), в котором отражается анализ возможности изменения баланса соотношения польза – риск в отношении применения данного лекарственного препарата.

Следует привести как отдельное примечание указание об обязательстве завершить мероприятия после получения регистрационного удостоверения, если это необходимо.

При ограниченном количестве данных, которые рассматриваются как ключевые для обеспечения положительного соотношения (превышения) пользы и ожидаемого риска, их выполнение может быть поставлено экспертом в условие выдачи регистрационного удостоверения. В случае если вопросы были определены для включения в

приложение В как условия, используйте приведенное ниже заявление. Любая мера, определенная как условие, должна быть хорошо мотивирована в заявлении, а именно необходимость для условия должна быть объяснена в контексте положительного соотношения польза – риск.]

Эксперт считает необходимым представить следующие дополнительные данные <перечислить данные в отношении доклинических исследований>, <перечислить данные, связанные с фармакологией>, <перечислить данные, связанные с эффективностью>, <перечислить данные, связанные с безопасностью>

[В случае формулировки экспертом запросов, связанных с безопасностью лекарственного препарата (т.е. совокупный анализ безопасности, который должен быть представлен), пожалуйста, укажите следующее предложение:]

Кроме того, эксперт пришел к выводу, что заявитель должен представить следующие данные по безопасности <в течение X месяцев> в следующем ПООБ <перечислить необходимые данные> :

[В случае рассмотрения заявления, подаваемого для группы лекарственных препаратов, мнение эксперта о возможности группирования и (или) разделения информации по каждому из наименований в группе для каждого продукта должно быть отражено в рамках дискуссии уполномоченной экспертной организации с представителями ОСОРОФ. Если изменение по какой-то части

наименований в группе было изъято, это также должно быть отражено в обсуждении.

Определить требования к периодичности подачи ПООБ, в случае если она отличается от нормального периода обновления ПООБ.]

Эксперт рекомендует держателю регистрационного удостоверения продолжать представлять 6-месячный (годовой) ПООБ.

Держатель регистрационного удостоверения должен представлять периодические обновляемые отчеты о безопасности лекарственного препарата в соответствии с требованиями актов органов Союза.

Рекомендации эксперта относятся к следующим новым условиям *<перечислить условия>*:

Эксперт считает, что следующие обязательства *<перечислить>* были выполнены, и поэтому рекомендует исключить их из приложения В.

7. Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства

[Дополнительные мероприятия по минимизации риска, например: контроль распределения лекарственного препарата, обучающие материалы, программа по предотвращению беременности (за исключением информации, изложенной в ОХЛП), которые будут выполнены держателем регистрационного удостоверения, должны быть перечислены в этом разделе.]

8. Обязательство завершить отдельные мероприятия в пострегистрационный период

Если экспертом согласовывается возможность завершения держателем регистрационного удостоверения отдельных мероприятий,

связанных с несущественными (другими) замечаниями в пострегистрационный период, он должен согласовать сроки и следующие действия:

Описание действия	Дата выполнения

9. Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства, которые будут осуществляться государствами-членами

[В этом разделе указываются актуальные мероприятия по минимизации рисков, которые осуществляются государствами-членами. Они должны отражать информацию из раздела 7 заключения, но не обязательно включать ее в полном объеме.]

Этот раздел заключения должен быть включен в случае, если объем реально выполняемых условий или ограничений в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства в государстве-члене отличается от объема, который приводит держатель регистрационного удостоверения в ОХЛП.]

<Нет данных>

или

<Условия полностью (частично) не отражают рекомендации, полученные от ОСОРОФ. Расхождения с консультациями ОСОРОФ обоснованы в отдельном приложении к настоящему заключению.>

или

<В результате дискуссии ОСОРОФ не пришел к единому выводу относительно необходимости введения условий и ограничений на данный

лекарственный препарат. Позиция ОСОРОФ прилагается в отдельном приложении.>

10. Педиатрические данные

[Внимание! Если наблюдалось подтверждение сигнала среди детей для представления этого изменения или если это представление включает в себя педиатрические исследования, упомянутые в ОХЛП, следует использовать подходящие руководства в области педиатрии при оценке данных изменений.]

Приложение А

Предлагаемые аннотированные изменения ОХЛП, ИМП (ЛВ), маркировки с комментариями эксперта после каждого раздела

Приложение В

Контрольный лист проверки качества документов для рассмотрения результатов тестирования пользователей

Информация о продукте

Наименование лекарственного препарата	
Наименование и адрес заявителя	
Наименование компании, проводившей пользовательское тестирование	
Тип заявки на получение регистрационного удостоверения	
МНН	
Фармакотерапевтическая группа (код АТХ)	
Терапевтические показания	
Орфанный препарат	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет
Эксперт	

Полный отчет пользовательского тестирования представлен да нет
 Сводный отчет представлен да нет

Основания для связующего тестирования:

- дополнения для одного и того же способа введения
- ссылка на тест лекарственного препарата того же класса
- ссылка на тест с такими же вопросами по безопасности
- другое: _____

Обоснование связующего тестирования приемлемо? да нет
 (Если полный отчет пользовательского тестирования или сводный отчет не предоставлен, то необходимо привести обоснование.)

Обоснование непредставления отчета приемлемо? да нет
 (Примеры причин, не считающихся приемлемым обоснованием отсутствия пользовательского тестирования, приведены далее:

- введение только в больничных условиях;
- введение только медицинским специалистом;
- соответствие шаблонам документов по проверке качества;
- изученное применение препарата в течение длительного времени.

Причины [мнения экспертов относительно приемлемости или неприемлемости обоснования/сводного отчета – оценка обоснования/сводного отчета]

1. Техническая оценка

1.1. Набор

Опрошенная популяция приемлема? да нет

Комментарии (дополнительная информация) _____

1.2. Вопросник

Количество вопросов _____ является достаточным? да нет
Вопросы охватывают важные аспекты (безопасность) да нет
ИМП(ЛВ)?

Комментарии (дополнительная информация) _____

1.3. Временные аспекты

Время, предоставленное для ответа на вопросы, приемлемо? да нет
Продолжительность интервью приемлема? да нет

Комментарии (дополнительная информация) _____

1.4. Процедурные аспекты

Раунды тестирования, включая пилотный раунд _____

Комментарии (дополнительная) информация _____

1.5. Аспекты интервью

Интервью проведено структурированным (организованным) да нет
способом?

Комментарии (дополнительная информация) _____

2. Оценка ответов

2.1. Система оценки

Качественная оценка ответов приемлема? да нет
Методология оценки соответствует минимуму требований? да нет

Комментарии (дополнительная информация) _____

2.2. Рейтинговая система вопросов

Количественная оценка ответов приемлема? да нет

Комментарии (дополнительная) информация _____

3. Обработка данных

Данные должным образом фиксируются и документируются? да нет

Комментарии (дополнительная информация) _____

4. Аспекты качества

4.1. Оценка диагностических вопросов

Методология соответствует приложению к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией? да нет

В целом, каждый вопрос отвечает критерию 81% правильных ответов? да нет

Комментарии (дополнительная информация) _____

4.2. Оценка макета и дизайна

Общие принципы дизайна согласно приложению к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), утверждаемыми Евразийской экономической комиссией, соблюдены? да нет

Текст изложен на языке понятном для пациентов? да нет

По макету легко ориентироваться? да нет

Применение схем приемлемо? да нет

Комментарии (дополнительная информация) _____

5. Качество диагностики/оценки

Какие-либо слабые стороны в ЛВ выявлены? да нет

Слабые стороны надлежащим образом устранены? да нет

Комментарии (дополнительная) информация _____

6. Заключение

Главные задачи пользовательского тестирования достигнуты? да нет

Заключение заявителя верно? да нет

Общая оценка методологии положительное

отрицательное

Общая оценка структуры листка-вкладыша положительное

отрицательное

Заключение (резюме)
