



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ КОЛЛЕГИЯ

РЕКОМЕНДАЦИЯ

«10» сентября 2019 г.

№ 28

г. Москва

О Руководстве по определению объема лабораторных испытаний при экспертизе лекарственных препаратов

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года и пунктом 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях обеспечения применения единых подходов уполномоченных органов (экспертных организаций) государств – членов Евразийского экономического союза к определению объема лабораторных испытаний образцов лекарственного препарата для оценки воспроизводимости методик контроля качества лекарственного препарата и его соответствия заявленным требованиям нормативного документа по качеству при регистрации, подтверждении регистрации и внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при определении объема лабораторных испытаний при регистрации, подтверждении регистрации и внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата применять Руководство по определению объема лабораторных испытаний при экспертизе лекарственных препаратов согласно приложению.

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии



Т. Саркисян

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 10 сентября 2019 г. № 28

РУКОВОДСТВО
по определению объема лабораторных испытаний
при экспертизе лекарственных препаратов

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство содержит рекомендации относительно определения объема лабораторных испытаний образцов лекарственного препарата на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и верификации аналитических методик контроля качества при регистрации, внесении изменений в регистрационное досье в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы).

2. При регистрации и внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы в отношении лекарственных препаратов проводятся лабораторные испытания .

3. Лабораторные испытания образцов активных фармацевтических субстанций проводятся в случаях, предусмотренных Приложением № 14 к Правилам регистрации и экспертизы.

4. Не требуется предоставление образцов, специфических реагентов и других материалов в случае невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие труднодоступности образцов лекарственного препарата (в том числе при их отнесении к категории орфанных, наркотических, психотропных, радиофармацевтических или предназначенных для лечения высокочувствительных нозологий вследствие их высокой стоимости), невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов на таможенную территорию государств-членов Евразийского экономического союза и (или) их хранения, отсутствии специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации. В этих случаях лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя лекарственного препарата в присутствии представителей экспертной организации или в контрактной лаборатории, используемой производителем, в присутствии представителей экспертной организации.

II. Объем лабораторных испытаний образцов лекарственного препарата при регистрации лекарственного препарата и внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата

5. При экспертизе регистрационного досье лекарственного препарата, производимого на разных производственных площадках (осуществляющих производство нефасованного лекарственного препарата) с использованием активной фармацевтической субстанции одного производителя, проводят лабораторные испытания образцов лекарственных препаратов, произведенных на одной производственной площадке по всем показателям.

6. При экспертизе регистрационного досье лекарственного препарата, производимого на одной производственной площадке (осуществляющей производство нефасованного лекарственного препарата) с использованием активной фармацевтической субстанции разных производителей, лабораторные испытания образцов лекарственного препарата, произведенного на указанной производственной площадке с использованием активной фармацевтической субстанции одного производителя проводятся по всем показателям.

7. При экспертизе регистрационного досье лекарственного препарата производимого на разных производственных площадках (осуществляющих производство нефасованного лекарственного препарата) с использованием активной фармацевтической субстанции разных производителей, проводят лабораторные испытания образцов, произведенных на одной производственной площадке с использованием активной фармацевтической субстанции одного производителя, – по всем показателям (за исключением биологических лекарственных препаратов). Для биологических лекарственных препаратов – по всем показателям для всех площадок и с использованием всех заявленных производителей активной фармацевтической субстанции.

8. При производстве лекарственного препарата в разных дозировках или концентрациях проводятся лабораторные испытания образцов всех дозировок или концентраций, за исключением следующих случаев (при пропорциональности состава или при одинаковом составе основы, в том числе для ядер таблеток, покрытых оболочкой):

для порошков, представляющих собой рассыпку активных фармацевтических субстанций – для минимальной дозировки по всем показателям (при исключении минимальной дозировки в процессе экспертизы повторные лабораторные испытания на новой минимальной дозировке не проводятся);

для остальных лекарственных форм – только для минимальной и максимальной дозировок (концентраций) по всем показателям (при исключении минимальной дозировки в процессе экспертизы повторные лабораторные испытания на новой минимальной дозировке не проводятся).

9. Для мягких, жидких лекарственных форм одного и того же состава разных объемов или массы проводятся лабораторные испытания образцов любого объема или массы.

10. Для мягких, жидких лекарственных форм при наличии упаковки из стекла и полимерных материалов проводятся лабораторные испытания образцов с одним видом упаковки (предпочтительно – полимерной упаковки).

11. Для спреев и аэрозолей одного и того же состава, выпускаемых в упаковках разного объема или с разным количеством доз проводятся лабораторные испытания для образца в упаковке любого объема или упаковке с любым количеством доз.

12. При экспертизе регистрационного досье лекарственного препарата, различающегося только ароматизаторами и (или) корригентами вкуса, и (или) красителями, проводятся лабораторные испытания образцов лекарственного препарата, содержащего любой из возможных вариантов ароматизатора, и (или) корригента вкуса, и (или) красителя по всем показателям. В случае если в материалах регистрационного досье содержится информация о влиянии

корригентов вкуса, красителей, ароматизаторов на воспроизводимость (правильность или прецизионность) результатов анализа при оценке определенных показателей качества, лабораторные испытания проводятся по всем показателям.

13. Лабораторные испытания образцов лекарственного препарата при внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата проводятся в объеме согласно приложению № 1.

III. Критерии оценки незначительных изменений
вспомогательных веществ в составе зарегистрированного
лекарственного препарата, которые не могут существенно
повлиять на качество, безопасность и эффективность
лекарственного препарата

14. Критерии оценки незначительных изменений вспомогательных веществ в составе зарегистрированного лекарственного препарата анализируются в соответствии с требованиями приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85.

Оценка значимости изменения состава вспомогательных веществ лекарственного препарата, выпускаемого в форме таблеток приведена в примере согласно приложению № 2.

15. К незначительным изменениям состава вспомогательных веществ относятся:

исключение из состава вспомогательных веществ ароматизатора, и (или) корригента вкуса, и (или) красителя, замена на другие вспомогательные вещества, разрешенные к применению в пищевой промышленности, если в материалах регистрационного досье показано,

что ароматизаторы, и (или) корригенты вкуса, и (или) красители не влияют на воспроизводимость (правильность или прецизионность) результатов анализа при оценке определенных показателей качества;

изменение пленочного покрытия не более чем на 1,0 % от номинальной массы лекарственной формы;

изменения в составе вспомогательных веществ суммарно не более чем на 5,0 % при неизменности номинального значения массы лекарственной формы.

16. В отношении жидких и мягких лекарственных форм (растворов, сиропов, мазей, кремов и прочего) к незначительным изменениям состава вспомогательных веществ относятся:

исключение из состава вспомогательных веществ ароматизатора или красителя или их замена на другие вспомогательные вещества, разрешенные к применению в пищевой промышленности;

изменение содержания любого из вспомогательных веществ не более чем на 5,0 %;

изменение не более чем на 5,0% в общей сумме количества веществ в многокомпонентной вспомогательной композиции;

отличие не более чем на 10,0% концентрации вспомогательного вещества в водных растворах лекарственного препарата прежнего и нового состава;

снижение содержания консерванта не более чем на 10,0 % (при наличии данных проверки эффективности консерванта при нижнем пределе содержания).

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по определению
объема лабораторных испытаний
при экспертизе лекарственных препаратов

ТРЕБОВАНИЯ

к проведению лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов
при внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
--	---	---

I. Дополнение I

Расширение регистрации

1. Изменения активных фармацевтических субстанций:

а) замена активной фармацевтической субстанции, полученной путем химического синтеза, другой солью (эфиром, комплексом, производным) с той же активной частью

требуется

по всем
показателям

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
молекулы действующего вещества при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности б) замена активной фармацевтической субстанции другим изомером, другой смесью изомеров, смесью отдельных изомеров (например, рацемата на единственный энантиомер) при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности	требуется	по всем показателям
в) замена биологической активной фармацевтической субстанции на другую с несколько измененной молекулярной структурой при отсутствии существенных различий по эффективности и (или) безопасности, за исключением изменений активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа человека	требуется	по всем показателям
г) модификации вектора, используемого для получения антигена или исходного материала, включая новый главный банк клеток из другого источника при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности	требуется	по всем показателям
д) новый лиганд или связывающий механизм радиофармацевтического лекарственного препарата при	требуется	по всем показателям

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
отсутствия значимых различий в эффективности и (или) безопасности		
е) изменение экстракта или соотношения растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности	требуется	по всем показателям
2. Изменения дозировки, лекарственной формы или пути введения:		
в) изменение или добавление новой дозировки (активности)	требуется	определяются экспертом с учетом пункта 8 Руководства по определению объема лабораторных испытаний при экспертизе лекарственных препаратов

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
---	--	--

г) изменение или добавление новой лекарственной формы

требуется

по всем
показателям

II. Дополнение V

Б. Изменения качества

Б.1. Активная фармацевтическая субстанция

Б.1.а) Производство

Б.1.а.1. Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее

д) изменение затрагивает биологическую активную фармацевтическую субстанцию или исходный материал (реактив, промежуточный продукт), использующийся в производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата

требуется
по запросу

по показателям,
указанным в
запросе

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
ж) внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей мастер-файла активной фармацевтической субстанции и требующей существенного обновления соответствующего раздела регистрационного досье по активной фармацевтической субстанции	требуется только для биологических лекарственных препаратов	по всем показателям
Б.1.а.2. Изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции		
б) значительное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата	требуется по запросу	по показателям, указанным в запросе
в) изменение затрагивает биологическую (иммунологическую) субстанцию или использование другого вещества, полученного путем химического синтеза, при производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата и не связано с протоколом	требуется	по всем показателям
Б.1.б) Контроль качества активной фармацевтической субстанции		

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
---	--	--

Б.1.б.1. Изменение параметров спецификации и (или) критериев приемлемости активной фармацевтической субстанции, исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции

е) изменение, выходящее за одобренный диапазон критериев приемлемости спецификаций активной фармацевтической субстанции

требуется только для биологических лекарственных препаратов, для остальных лекарственных препаратов – по запросу

по показателям, взаимосвязанным с изменяемым параметром (для биологических лекарственных препаратов), или по показателям, указанным в запросе (для остальных лекарственных препаратов)

Б.11. Лекарственный препарат

Б.11.а.2. Изменение формы или размеров лекарственной формы

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
в) добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного препарата с другим объемом заполнения	требуется	по всем показателя
Б.П.а.3. Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата	требуется	по всем показателям
б) прочие вспомогательные вещества		
2. Качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата		
3. Изменение, затрагивающее биологический (иммунологический) препарат	требуется	по всем показателям
4. Любое новое вспомогательное вещество, предполагающее использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности и (или) риска ТГЭ	требуется при значительном изменении состава в соответствии с рекомендуемыми критериями для установления высокой сопоставимости лекарственных препаратов по количественному составу вспомогательных веществ,	по всем показателям

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
--	---	---

предусмотренными пунктом 19 приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85

5. Изменение, обоснованное биоэквивалентности	результатами исследования	требуется при значительном изменении состава в соответствии с рекомендуемыми критериями для установления высокой сопоставимости лекарственных препаратов по количественному составу вспомогательных веществ,	по всем показателям
---	---------------------------	--	---------------------

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
---	--	--

предусмотренными
пунктом 19 приложения № 4
к Правилам проведения
исследований
биоэквивалентности
лекарственных препаратов в
рамках Евразийского
экономического союза

Б.П.а.4. Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы
б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является ключевым фактором высвобождения

требуется

по показателям
«растворение»
и (или)
«распадаемость»

Б.П.б. Производство лекарственных препаратов

Б.П.б.1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного препарата

в) площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов или лекарственных форм,

требуется
по запросу

по показателям,
указанным в
запросе

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки		
г) площадка, требующая проведения первичной или продукт-специфичной инспекции	требуется по запросу	по показателям, указанным в запросе
Б.П.б.3 Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата		
б) значимые изменения процесса производства, которые могут оказать существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата	требуется	по всем показателям
в) лекарственный препарат является биологическим (иммунологическим), и изменение требует оценки сопоставимости	требуется	по всем показателям
Б.П.г) Контроль качества лекарственного препарата		
Б.П.г.2 Изменение аналитической методики лекарственного препарата	требуется	по данному показателю
в) изменение (замена) биологического (иммунологического, иммунохимического) испытания или метода, в котором		

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
используется биологический реактив, или замена биологического препарата сравнения, не охваченного утвержденным протоколом, в том числе: включение биологического (иммунологического, иммунохимического) испытания или метода, в котором используется биологический реактив, или включение биологического препарата сравнения, не охваченного утвержденным протоколом Б. V. Внесения изменений в регистрационное досье, обусловленные иными регуляторными процедурами	требуется	по данному показателю
Б. V.a) МФП (МФВА) Б. V.a.1 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла плазмы в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФП 2-го этапа) а) первое включение нового мастер-файла плазмы, влияющего на свойства лекарственного препарата	требуется	по всем показателям
Б. V.a.2 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла вакцинного антигена в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФВА 2-го этапа)		

Изменения, вносимые в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (пункты приложения)	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
а) первое включение нового мастер-файла вакцинного антигена	требуется, кроме вакцин для профилактики гриппа	по всем показателям

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по определению
объема лабораторных испытаний
при экспертизе лекарственных препаратов

ПРИМЕР

оценки значимости изменения состава вспомогательных веществ
для препарата в лекарственной форме «таблетки»

Зарегистрированный состав лекарственного препарата в процентах (по массе)		Предлагаемый состав лекарственного препарата в процентах (по массе)		Количественные изменения состава лекарственного препарата	Функция компонента состава
Активная фармацевтическая субстанция	75 %	Активная фармацевтическая субстанция	75 %	0 %	действующее вещество
Вспомогательное вещество 1	15 %	Вспомогательное вещество 1	12,5 %	– 2,5%	наполнитель
Вспомогательное вещество 2	10 %	Вспомогательное вещество 2	12,5 %	2,5%	наполнитель

Вспомогательные вещества 1 и 2 являются наполнителями. Допустимый процент изменений для наполнителей согласно пункту 19 приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности

лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85, не должен превышать $\pm 5,0$ %.

Для каждого из указанных вспомогательных веществ этот процент изменений не превышен, общая сумма изменений составляет 5,0 % и также не превышает установленного предела.

Следовательно, данные изменения в составе лекарственного препарата могут быть отнесены к незначительным.
