

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

ТРЕБОВАНИЯ **к документам регистрационного досье** **(в формате общего технического документа)**

I. Общие требования к модулям
регистрационного досье, сопровождающим заявление
на регистрацию лекарственного препарата

1. Требования к документам регистрационного досье,
приведенным в модуле 1: административная информация

1.0. Сопроводительное письмо (как в общем техническом документе (далее – ОТД)).

В этот раздел необходимо включить сопроводительное письмо к заявлению.

При необходимости в качестве приложения к сопроводительному письму допускается представить документ «К сведению экспертов», представляя более подробные сведения с целью улучшения навигации (например, о гиперссылках, расположении томов и т. д.).

1.1. Содержание.

Необходимо представить полное содержание модулей 1 – 5 регистрационного досье.

1.2. Общая документация:

1.2.1. Заявление на регистрацию лекарственного препарата (на бумажном и электронном носителях в форматах *.doc, *.docx и

*.pdf) заполняется по форме согласно приложению № 2 к настоящим Правилам.

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) оплату сбора за регистрацию (пошлины) в соответствии с законодательством государства – члена Евразийского экономического союза (далее – государства-члены), осуществляющего регистрацию лекарственного препарата (в случае отсутствия в законодательстве государства-члена запрета на истребование у заявителя документов, которые находятся в распоряжении или могут быть получены уполномоченным органом самостоятельно).

1.2.3. Заверенная в установленном порядке копия сертификата на лекарственный препарат согласно формату, рекомендованному Всемирной организацией здравоохранения, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

При отсутствии такого сертификата – документ, подтверждающий регистрацию в стране-производителе и (или) в стране – держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата (заверенный в установленном порядке) (при наличии).

При отсутствии регистрации в стране-производителе или стране –держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата представляется пояснительная записка с обоснованием отсутствия данных по регистрации.

1.2.4. Перевод на русский язык и заверенная в установленном порядке копия экспертного отчета уполномоченного органа при регистрации лекарственного препарата в стране-производителе или в стране – держателе регистрационного удостоверения лекарственного препарата (при наличии).

1.2.5. Заключение (рекомендация) уполномоченного органа (уполномоченной организации) государства-члена по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата в государствах-членах (при наличии).

1.2.6. Рекомендация Экспертного комитета по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии (далее – Комиссия) по итогам предварительного научного консультирования относительно данного лекарственного препарата (при наличии).

1.3. Общая характеристика лекарственного препарата (далее – ОХЛП), инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) (далее – ИМП), маркировка:

1.3.1. Проекты ОХЛП, ИМП, составленные на русском языке в соответствии с требованиями к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утверждаемыми Комиссией.

1.3.2. Макеты (полноцветные копии плоского оригинала-макета, обеспечивающие воспроизведение как вторичной (потребительской), так и первичной (внутренней) упаковки и маркировки лекарственного препарата в двухмерном исполнении, называемые «бумажной копией» или «компьютерной версией») вторичной (потребительской), первичной (внутренней) и промежуточной упаковок, составленные на русском языке в соответствии с требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утверждаемыми Комиссией. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров представляются при наличии.

1.3.3. Результаты пользовательского тестирования текста ИМП (если применимо).

При представлении результатов пользовательского тестирования необходимо кратко обобщить, как было проведено тестирование и каким образом в окончательную редакцию ИМП внесены все необходимые изменения. Резюме необходимо представить в данном разделе модуля, по следующей форме:

краткое описание лекарственного препарата;

краткое описание проведенного тестирования или изучения отдельных элементов ИМП (использованная методика, пояснения по критериям выбора участников для тестирования, язык тестирования);

использованные анкеты (опросные листы, в том числе инструкции по их заполнению и формы наблюдения);

исходная и пересмотренная редакция ИМП;

краткое описание и обсуждение результатов тестирования (ответы субъектов, выявленные проблемы и изменения, внесенные в соответствующие разделы ИМП);

заключение.

Все остальные детали необходимо представить по запросу уполномоченного органа (экспертной организации).

1.3.4. Копии ОХЛП и ИМП, одобренных уполномоченным органом страны-производителя и (или) страны – держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата с датой последнего пересмотра, заверенные уполномоченным лицом держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата (при наличии).

1.4. Информация по регуляторному статусу лекарственного препарата в других странах (при наличии).

1.4.1. Перечень стран, в которых лекарственный препарат подан на регистрацию, зарегистрирован, получил отказ в регистрации или его

обращение на рынке было приостановлено, с указанием наименования лекарственного препарата, номера и даты регистрационного удостоверения, срока его действия или даты принятия решений об отказе в регистрации, приостановлении действия регистрационного удостоверения. Представляемая информация должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения.

1.5. Документы по качеству:

1.5.1. Сертификат соответствия статье Фармакопеи Евразийского экономического союза или Европейской фармакопеи по губчатой энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья, в случае использования фармацевтических субстанций животного происхождения (при наличии).

1.5.2. Письмо держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции с обязательством сообщать о всех изменениях производителю лекарственного препарата и уполномоченному органу государства-члена, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены в мастер-файл фармацевтической субстанции (оригинал письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом).

1.5.3. Письмо, подтверждающее согласие держателя мастер-файла фармацевтической субстанции на представление документов закрытой части мастер-файла на фармацевтическую субстанцию по запросу уполномоченного органа.

1.5.4. Копия сертификата соответствия фармацевтической субстанции требованиям Европейской фармакопеи (при наличии).

1.5.5. Копия сертификата на мастер-файл плазмы, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

1.5.6. Копия сертификата на мастер-файл вакцинного антигена, выданного уполномоченным органом страны-производителя (при наличии).

1.6. Документы по производству:

1.6.1. Заверенная в установленном порядке копия действующего документа, подтверждающего соответствие производителя (производственной площадки) заявляемого на регистрацию лекарственного препарата требованиям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией (далее – Правила надлежащей производственной практики Союза), выданного уполномоченным органом государства-члена.

Заверенные в установленном порядке копии действующих документов, подтверждающих соответствие производителя надлежащей производственной практике (далее – GMP), выданных уполномоченными органами страны (стран), в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства), и (или) иным уполномоченным органом, адрес в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия GMP (например, EudraGMP) (при наличии).

1.6.2. Заверенные в установленном порядке копии действующего разрешения (лицензии) на производство лекарственных средств (с приложениями), выданного уполномоченным органом страны, в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства).

1.6.3. Заверенные в установленном порядке копия отчета (копии отчетов) инспекции производственной площадки (производственных

площадок на разные этапы производства) на соответствие GMP, проведенной уполномоченным органом страны-производителя или иным уполномоченным органом в течение последних 3 лет, с планом и отчетом о проведении корректирующих и предупреждающих действий (CAPA) после инспекции (при наличии) и ссылка на сайт уполномоченного органа по базе GMP-инспекций (например, EudraGMP) (при наличии).

1.6.4. Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата и производителем лекарственного препарата по вопросам соблюдения требований GMP, если держатель регистрационного удостоверения лекарственного препарата не участвует в производстве лекарственного препарата.

1.6.5. Заверенная в установленном порядке копия контракта (договора) между контрактной производственной площадкой и производителем по вопросам соблюдения требований GMP, если весь процесс или один из этапов производства лекарственного препарата осуществляется на контрактной производственной площадке.

1.6.6. Сведения о любых регуляторных мерах, принятых уполномоченным органом в течение последних 3 лет по результатам инспекций в отношении заявленной производственной площадки (при наличии).

1.6.7. Письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям Правил надлежащей производственной практики Союза, в том числе в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической

субстанции, включая площадки, на которых осуществляются контроль качества и контроль в процессе производства. Письмо должно быть подписано уполномоченным лицом по качеству и заверено печатью (штампом) производителя при необходимости с переводом на русский язык.

1.6.8. Сведения о рекламациях в отношении качества лекарственных препаратов, произведенных на производственной площадке заявляемого к регистрации лекарственного препарата, за последние 3 года либо подтверждение отсутствия рекламаций.

1.6.9. Согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям международных договоров и актов, составляющих право Союза.

1.6.10. Заверенная заявителем копия основного досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок) (если применимо).

1.6.11. Схема этапов производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая выпускающий контроль качества.

1.7. Информация о специалистах:

1.7.1. Информация о специалисте, подготовившем резюме по качеству.

1.7.2. Информация о специалисте, подготовившем резюме по доклиническим данным.

1.7.3. Информация о специалисте, подготовившем резюме по клиническим данным.

Информация о специалистах по качеству, доклиническим и клиническим данным включает сведения об их образовании,

специализации и профессиональном опыте, должна быть подписана специалистами, составившими резюме и обзор по качеству, доклиническим, клиническим данным. Данные специалисты должны иметь соответствующую квалификацию. Следует указать наличие профессиональных отношений между специалистом, составившим резюме, и заявителем.

1.8. Специфические требования для различных типов заявлений:

1.8.1. Письмо держателя регистрационного удостоверения о дополнительном торговом наименовании лекарственного препарата представляется, если заявитель планирует регистрировать лекарственный препарат под разными торговыми наименованиями в стране-производителе, в референтом государстве и государстве признания. В письме должны быть указаны гарантии того, что в этих целях используется одно регистрационное досье. Письмо должно быть подписано держателем регистрационного удостоверения и датировано.

1.8.2. Документы по клиническим исследованиям (если применимо):

1.8.2.1. Разрешение уполномоченного органа на проведение клинического исследования, в том числе на внесенные поправки.

1.8.2.2. Перечень проведенных инспекций на соответствие надлежащей клинической практике (GCP) по заявляемому на регистрацию лекарственному препарату с указанием уполномоченных органов, проводивших инспекции, даты проведения, результатов (при наличии).

Перечень инспекций включает инспекции исследовательских центров, принимавших участие в клинических исследованиях лекарственного препарата, инспекции спонсора или контрактной исследовательской организации по клиническим исследованиям

лекарственного препарата или инспекции иных организаций, имеющих отношение к исследованию (например, аналитической лаборатории, задействованной в клинических исследованиях лекарственного препарата), прочие GCP-инспекции.

В случае если клиническое исследование проведено полностью в исследовательских центрах третьих стран, в перечень необходимо включить результаты GCP-инспекций, проведенных в исследовательских центрах, в которых в рамках исследования данного лекарственного препарата было включено максимальное число пациентов. Инспекции могут быть проведены по другому исследованию, в том числе другого препарата, владельцем регистрационного удостоверения на которое является не заявитель. В этом случае уполномоченные органы (экспертные организации) самостоятельно запрашивают отчеты о таких инспекциях у соответствующих регуляторных органов, и они не представляются в разделе 1.8.3.3 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата.

1.8.2.3. Копии отчетов о проведении перечисленных в пункте 1.8.3.2 настоящего приложения GCP-инспекций (при наличии).

1.8.2.4. Копии договоров между спонсором клинического исследования и исследовательским центром (контрактной исследовательской организацией) (в случае необходимости после изъятия конфиденциальной информации).

1.8.3. Таблица с перечнем клинических исследований (если применимо).

1.8.4. Письмо держателя регистрационного удостоверения о соответствии клинических исследований заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям Правил надлежащей

клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

1.9. Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды (размещаются как приложение № 1 к модулю) (при наличии).

1.9.1. Письмо заявителя о том, что лекарственные препараты содержат генетически модифицированные организмы или получены из них (если применимо).

1.10. Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве-члене.

1.10.1. Мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией (далее – Правила надлежащей практики фармаконадзора Союза) представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявку на регистрацию лекарственного препарата на рынок Союза.

При последующих заявках на регистрацию лекарственных препаратов от имени данного держателя регистрационного удостоверения представляется краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения.

Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения должна включать в себя в том числе следующие элементы:

письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор. Если держатель регистрационного удостоверения не находится на территории государства-члена, также необходимо

подтверждение о наличии контактного лица по фармаконадзору на территории государства-члена;

указание государства, в котором проживает и выполняет свои функции уполномоченное лицо;

контактные данные уполномоченного лица и контактного лица по фармаконадзору (если применимо);

заявление (декларация), подписанное держателем регистрационного удостоверения, о том, что он обязуется выполнять задачи и обязанности, перечисленные в Правилах надлежащей практики фармаконадзора Союза;

ссылка на расположение (адрес) мастер-файла системы фармаконадзора.

1.10.2. Письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор на территории государства-члена.

1.10.3. План управления рисками на лекарственный препарат, заявляемый на регистрацию, подготовленный в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Союза. План управления рисками может быть представлен в электронном виде, с обязательным представлением резюме на бумажном носителе (если применимо).

1.10.4. Документы, заверенные надлежащим образом, подтверждающие наличие взаимодействия, обеспечивающего надлежащее выполнение несколькими юридическими лицами всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения, в случае если держателями регистрационных удостоверений лекарственного препарата, выданных референтным государством и государствами признания, являются разные юридические лица.

1.11. Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака (при наличии).

2. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 2: резюме общего технического документа (ОТД)

В данном модуле приводятся резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических данных, представленных в модулях 3 – 5 регистрационного досье лекарственного препарата и заключениях специалистов, подготовивших резюме по качеству, доклиническим и клиническим данным.

Представляются обобщенные фактические данные, включая материалы в виде таблиц. В этих отчетах предусматриваются перекрестные ссылки на таблицы или на информацию, содержащуюся в основной документации, представленной в модуле 3 «Качество», модуле 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» и модуле 5 «Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)».

Обзоры и резюме должны соответствовать основным принципам и требованиям, изложенным ниже.

2.1. Содержание модулей 2 – 5.

В данном разделе модуля представляют содержание документации о качестве, безопасности и эффективности лекарственного препарата, включенной в модули 2 – 5.

2.2. Введение в ОТД.

Должна быть представлена информация о фармакологической группе, механизме действия и предложенное клиническое применение лекарственного препарата.

2.3. Общее резюме по качеству.

В общем резюме по качеству следует представлять обзор информации, связанной с химическими, фармацевтическими и биологическими данными.

Необходимо обратить особое внимание на основные критические параметры и вопросы, связанные с аспектами качества, а также представить обоснование в тех случаях, когда не соблюдены соответствующие требования и установки. Этот документ должен охватывать вопросы и описывать соответствующие данные, которые подробно представлены в модуле 3.

2.4. Обзор доклинических данных.

Необходимо привести обобщенную и критическую оценку доклинических исследований лекарственного препарата на животных *in vitro*, а также обсуждение и обоснование стратегии исследования при необходимости отклонения от соответствующих требований.

Необходимо включить оценку примесей и продуктов распада лекарственного препарата вместе с их потенциальными фармакологическими и токсикологическими эффектами, за исключением лекарственных препаратов биологического происхождения. Следует рассмотреть любые различия в хиральности, химической форме и чистоте соединений, используемых в доклинических исследованиях и в лекарственном препарате, которое будет производиться.

Для лекарственных препаратов растительного, биологического происхождения необходимо оценить сопоставимость продукта, использованного в доклинических исследованиях, клинических испытаниях, и лекарственного препарата, который будет регистрироваться.

Любое новое вспомогательное вещество подлежит отдельной оценке по безопасности.

Необходимо определить свойства лекарственного препарата, доказанные в доклинических исследованиях, а также представить значение результатов по безопасности лекарственного препарата для планируемого клинического применения.

2.5. Обзор клинических данных.

Обзор клинических данных должен содержать критический анализ клинических данных, которые включены в резюме и модуль 5. Необходимо представить сведения о способе клинической разработки лекарственного препарата, включая дизайн исследования, решения, принятые в отношении исследования, а также ход проведения исследований.

Необходимо представить краткий обзор данных клинических исследований, включая важные ограничивающие факторы, а также оценку соотношения пользы – риск, которая базируется на выводах клинических исследований, обосновать предложенную дозу и показания для применения, исходя из полученных клинических данных по эффективности и безопасности, а также оценить, как с помощью общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению и других подходов можно оптимизировать пользу и ограничить риски.

Необходимо объяснить все вопросы относительно эффективности и безопасности, которые возникли в процессе разработки и которые не нашли объяснения.

2.6. Резюме по доклиническим исследованиям.

Резюме доклинических данных нужно представлять на основе фактических результатов фармакологических, фармакокинетических и

токсикологических исследований, проведенных на животных *in vitro*, в текстовом формате и в виде таблиц в представленной ниже последовательности, с вводной частью.

- 2.6.1. Резюме фармакологических данных в текстовом формате.
- 2.6.2. Резюме фармакологических данных в виде таблиц.
- 2.6.3. Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате.
- 2.6.4. Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц.
- 2.6.5. Резюме токсикологических данных в текстовом формате.
- 2.6.6. Резюме токсикологических данных в виде таблиц.
- 2.7. Резюме клинических данных.

Необходимо представить подробное с приведением фактических данных резюме клинической информации по изучению лекарственного препарата, включенного в модуль 5. Резюме должно включать результаты всех биофармацевтических исследований, исследований по клинической фармакологии, а также исследований по клинической эффективности и безопасности. Необходимо представить краткий обзор индивидуальных исследований. Клиническая информация в виде резюме должна представляться в определенной последовательности частей (с перечнем использованных научных источников).

- 2.7.1. Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов.
- 2.7.2. Резюме исследований по клинической фармакологии.
- 2.7.3. Резюме по клинической эффективности.
- 2.7.4. Резюме по клинической безопасности.
- 2.7.5. Копия использованных литературных источников.
- 2.7.6. Краткий обзор индивидуальных исследований.

3. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 3: качество

3.1. Содержание модуля 3.

3.2. Основные сведения, необходимые для представления, включают:

а) химические, фармацевтические и биологические данные об активных фармацевтических субстанциях и лекарственном препарате, включающие информацию о разработке, производственном процессе, характеристиках и свойствах, методиках и требованиях к контролю качества, стабильности, а также описание состава и упаковки лекарственного препарата;

б) основную информацию об активной фармацевтической субстанции и лекарственном препарате;

в) подробную информацию об исходных материалах и сырье, используемых при производстве активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата;

г) все методики и методы испытаний, используемые при производстве и контроле качества активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, изложенные четко и подробно, чтобы можно было воспроизвести их при проведении контрольных испытаний по требованию уполномоченного органа референтного государства. Все методики испытаний должны соответствовать современному научному уровню и быть валидированными. Следует представлять результаты валидации методик. При использовании методов испытаний, включенных в Фармакопею Евразийского экономического союза, фармакопеи государств-членов и основные фармакопеи, в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей

государств – членов Евразийского экономического союза (далее – Концепция), приводят соответствующую ссылку на монографии и общие разделы;

д) для всех фармацевтических субстанций, указанных в монографиях Фармакопеи Евразийского экономического союза, фармакопей государств-членов и основных фармакопей в соответствии с Концепцией, необходимо приводить ссылки на перечисленные фармакопеи.

Однако если фармацевтическую субстанцию, указанную в Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеех государств-членов и основных фармакопеех в соответствии с Концепцией, получают способом, при котором могут возникать примеси, не контролируемые по монографии вышеуказанных фармакопей, то необходимо указать эти примеси и их допустимое содержание, а также представить методику их определения. В случае если спецификация, включенная в монографию Фармакопеи Евразийского экономического союза, фармакопей государств-членов и основных фармакопей в соответствии с Концепцией, недостаточна для обеспечения качества субстанции, может потребоваться более подробная спецификация от производителя или держателя регистрационного удостоверения.

Если методы и методики анализа включены в Фармакопею Евразийского экономического союза, то необходимость их полного изложения отсутствует и достаточно привести соответствующую ссылку на монографии и общие разделы;

е) если исходные материалы и сырье, активные фармацевтические субстанции или вспомогательные вещества не описаны в Фармакопее Евразийского экономического союза, фармакопеех государств-членов и

основных фармакопеех в соответствии с Концепцией, то может быть применима ссылка на монографию фармакопеи другого государства. В таких случаях заявитель должен представить копию монографии вместе с валидацией аналитических методик, описанных в монографии, а также перевод (при необходимости);

ж) если активная фармацевтическая субстанция и (или) вспомогательное вещество и исходный материал описаны в монографии Европейской фармакопеи, заявитель может представить сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи в соответствующем пункте данного модуля. Признано, что сертификаты соответствия монографии Европейской фармакопеи заменяют существенные данные в соответствующих разделах, указанных в данном модуле. Производитель активной фармацевтической субстанции должен письменно подтвердить заявителю, что производственный процесс не менялся со времени выдачи данного сертификата соответствия;

з) для хорошо изученных (не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующих веществ лекарственного препарата, не менее чем в 3 государствах-членах, за исключением биологических) активных фармацевтических субстанций производитель активной фармацевтической субстанции или заявитель регистрации лекарственного препарата вправе составить отдельный документ, включающий следующие сведения (досье или мастер-файл активной фармацевтической субстанции):

- подробное описание производственного процесса;
- контроль качества в процессе производства;
- отчет о валидации процесса производства.

Производитель активной фармацевтической субстанции вправе направить мастер-файл на активную фармацевтическую субстанцию уполномоченному органу государства-члена.

При использовании мастер-файла активной фармацевтической субстанции в составе регистрационного досье лекарственного препарата производитель такой активной фармацевтической субстанции должен представить заявителю (держателю регистрационного удостоверения) соответствующего лекарственного препарата все необходимые данные, чтобы нести ответственность, предусмотренную настоящими Правилами. Производитель активной фармацевтической субстанции должен представить заявителю (держателю регистрационного удостоверения) письменное подтверждение, гарантирующее постоянство качества серий, а также то, что без извещения заявителя (держателя регистрационного удостоверения) в производственный процесс или спецификации такой активной фармацевтической субстанции не будут вноситься изменения. Документы и данные, необходимые для внесения такого изменения, необходимо подавать в уполномоченный орган, эти документы и данные также представляются заявителю по разделам, касающимся открытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

Если заявитель не обладает полными сведениями в отношении закрытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанции, из которой он производится, в виду их конфиденциальности, к заявлению прилагается письменное разрешение от производителя данной активной фармацевтической субстанции, при условии, что сведения о ней включены в единый реестр. Указанное разрешение должно предоставлять право уполномоченному органу использовать при проведении экспертизы лекарственного препарата ранее

представленную информацию закрытой части мастер-файла указанной активной фармацевтической субстанции;

и) необходимо описать особые меры по предотвращению передачи губчатых энцефалопатий животных (сырье, полученное от жвачных животных): на каждой стадии производственного процесса заявитель должен подтвердить соответствие использованных материалов требованиям руководства по минимизации риска передачи возбудителей губчатых энцефалопатий животных согласно Фармакопее Евразийского экономического союза или представить сертификат соответствия конкретной монографии Европейской фармакопеи или научные данные для обоснования этого соответствия;

к) следует представить информацию об оценке риска потенциальной контаминации посторонними агентами (вирусной или не вирусной природы) согласно требованиям, изложенным в специальных руководствах, а также в общих статьях (монографиях) и общих разделах Фармакопеи Евразийского экономического союза, фармакопей государств-членов и основных фармакопей в соответствии с Концепцией;

л) необходимо подробно описать специальные приборы и оборудование, применяемые на любой стадии производственного процесса и этапе контроля лекарственного препарата;

м) в случае необходимости следует представить документы, подтверждающие регистрацию медицинского изделия в соответствии с правилами, утвержденными Комиссией.

3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция.

3.2.S.1. Общая информация об исходных материалах и сырье:

а) представляется наименование активной фармацевтической субстанции, включая рекомендованное международное

непатентованное наименование (МНН), при наличии – фармакопейное наименование согласно Фармакопее Евразийского экономического союза и химическое наименование в соответствии с номенклатурой IUPAC.

Представляются структурная формула, включая относительную и абсолютную пространственную структуру, молекулярная (эмпирическая) формула и относительная молекулярная масса. Для биотехнологических лекарственных препаратов, если это применимо, необходимо представить схематическую последовательность аминокислот и относительную молекулярную массу.

Для биологических лекарственных препаратов необходимо представить перечень физико-химических и других важных свойств активной фармацевтической субстанции, включая их биологическую активность;

б) в контексте этого пункта исходными материалами считаются все материалы, из которых производятся или выделяются активные фармацевтические субстанции.

Для лекарственных препаратов биологического происхождения исходными материалами считаются любые материалы биологического происхождения (например, микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь или плазму) человека или животных, биотехнологические клеточные компоненты (рекомбинантные или нерекомбинантные субстраты клетки, включая первичные клетки)).

Лекарственным препаратом биологического происхождения (в контексте этого пункта) считают все лекарственные препараты,

активным (действующим) веществом (далее – активным веществом) которых является биологическая субстанция (материал).

Биологическая субстанция – субстанция, получаемая из биологического источника, для описания и подтверждения качества которой необходимо представлять комбинацию физических, химических и биологических методов анализа вместе с описанием процесса производства и его контроля.

Любые другие вещества, которые используют для производства или выделения активного вещества или активного компонента, но из которых это активное вещество или активный компонент непосредственно не получают (а именно: реагенты, питательные среды, сыворотка зародыша, эмбриона, добавки и буферы, применяемые в препаративной хроматографии и т. д.), считают сырьем.

3.2.S.2. Процесс производства активной фармацевтической субстанции:

а) заявитель обязан представить описание производственного процесса активной фармацевтической субстанции. Для надлежащего описания процесса производства и его контроля нужную информацию необходимо изложить в соответствии с требованиями, установленными в соответствующих актах, входящих в право Союза;

б) все исходное сырье и материалы, необходимые для производства активной фармацевтической субстанции, нужно перечислять с указанием стадии производства, на которой используется каждый вид сырья и материалов. Необходимо представить информацию об их качестве и контроле, а также сведения, подтверждающие соответствие требованиям (стандартам) для предполагаемого применения. Необходимо перечислить исходные материалы (сырье), а также представить документацию по качеству и контролю качества.

Необходимо представить название и местонахождение производственных площадок и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также информацию о каждом используемом производственном участке или испытательной лаборатории;

в) для биологических лекарственных препаратов установлены следующие дополнительные требования:

необходимо представить описание и документальное подтверждение происхождения и историю получения исходных материалов;

относительно особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии заявитель должен подтвердить, что активное вещество отвечает, в частности, требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи Евразийского экономического союза по минимизации риска передачи данных возбудителей с производимыми лекарственными препаратами;

при использовании банков клеток представляются доказательства того, что характеристики клеток остались неизменными при том количестве пассажей, которые используются для производства, а также в течение следующего периода;

посевные материалы, банки клеток, пулы сывороток или плазмы и другие материалы биологического происхождения, а также по возможности материалы, из которых они получены, исследуются на наличие посторонних агентов;

если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться

удаление и (или) инактивация данных посторонних агентов, и это должно быть валидировано;

производство вакцин должно основываться (где возможно) на системе посевных культур и известных банков клеток. При производстве бактериальных и вирусных вакцин характеристики возбудителя инфекции должны быть продемонстрированы на посевном материале. Кроме того, по живым вакцинам стабильность характеристик аттенуации (ослабления вирулентности патогенных микроорганизмов) должна быть подтверждена на посевном материале, если такого доказательства будет недостаточно, характеристики аттенуации также должны быть подтверждены на стадии производства;

для лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, в соответствии с положениями, изложенными в части III настоящего приложения, необходимо описать и документально подтвердить происхождение, критерии и методики отбора, транспортировки и хранения исходных материалов;

необходимо описать производственные помещения и оборудование;

г) в соответствующих случаях необходимо представить информацию об испытаниях и критериях приемлемости на каждой критической стадии, информацию о качестве и контроле промежуточных продуктов, а также о валидации процесса и (или) его оценке;

д) если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в тех случаях, когда последующая обработка обеспечивает их удаление и (или) инактивацию, что подтверждается валидацией и

приводится в соответствующем разделе по оценке вирусной безопасности;

е) необходимо предусмотреть для активной фармацевтической субстанции описание и анализ существенных изменений, внесенных в производственный процесс при разработке и (или) на производственной площадке, а также (в случае если производитель лекарственного препарата не является производителем активной фармацевтической субстанции) представить копию письменного обязательства производителя активной фармацевтической субстанции информировать заявителя об изменениях в производственном процессе или спецификациях (в произвольной форме).

3.2.S.3. Описание характеристик активной фармацевтической субстанции:

необходимо представить данные о структуре и других характеристиках активной фармацевтической субстанции;

следует подтвердить структуру активной фармацевтической субстанции, основываясь на современных физико-химических, и (или) иммунохимических, и (или) биологических методах, а также представить информацию о примесях.

3.2.S.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции:

необходимо представить подробную информацию о спецификациях, используемых для посерийного контроля активной фармацевтической субстанции, обоснование выбора этих спецификаций, методик испытаний и их валидации;

необходимо представить результаты контроля качества отдельных серий, произведенных на этапе разработки.

3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы:

необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы. По возможности необходимо применять подходящие фармакопейные химические стандартные образцы и биологические стандартные материалы.

3.2.S.6. Система упаковки (укупорки):

необходимо представить описание первичной упаковки и системы упаковки (укупорки) и спецификации ее компонентов.

3.2.S.7. Стабильность:

а) необходимо представить резюме о проведенных исследованиях, использованные планы (программы) и полученные во время исследований результаты;

б) необходимо представить оформленные в соответствующем формате подробные результаты исследования стабильности, включая сведения об использованных аналитических методиках и их валидации;

в) необходимо представить план (программу) исследования стабильности в пострегистрационный период и обязательства заявителя по его выполнению.

3.2.P. Лекарственный препарат.

3.2.P.1. Описание и состав лекарственного препарата.

Необходимо представить описание лекарственного препарата и его состав. Информация должна включать описание лекарственной формы и состава с перечнем всех компонентов готового лекарственного препарата, их количества в пересчете на единицу дозы, функциональное назначение компонентов:

активная фармацевтическая субстанция;

вспомогательные вещества независимо от их происхождения или количества, включая красители, консерванты, модификаторы,

стабилизаторы, загустители, эмульгаторы, вкусовые и ароматические вещества и т. п.;

компоненты лекарственной формы, внешних оболочек лекарственных препаратов, попадающих в организм пациента при приеме внутрь или любым другим путем введения (твердые капсулы, мягкие капсулы, капсулы ректальные, таблетки покрытые оболочкой, таблетки, покрытые пленочной оболочкой и т. п.).

Указанные сведения необходимо дополнить любыми существенными данными, касающимися типа контейнера и способа его укупорки (если применимо), вместе с подробной информацией об устройствах, с помощью которых будет использоваться или вводиться лекарственный препарат и которые будут поставляться вместе с лекарственным препаратом.

Выражение «принятая терминология», которое используется при описании компонентов лекарственных препаратов, независимо от применения других положений, означает следующее:

для веществ, имеющих рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения МНН – МНН или в случае если вещество находится в солевой, эфирной, гидратной или иной форме – соответствующее модифицированное МНН;

для других веществ (при отсутствии МНН) – общепринятое (группировочное) наименование с учетом солевых, эфирных, гидратных и иных форм, при отсутствии общепринятого (группировочного) наименования – химическое наименование по номенклатуре IUPAC, а при отсутствии последнего приводят данные об источниках и способах получения, наличии введенных добавок и др. (при необходимости с соответствующими подробными деталями);

для красителей – помимо наименования приводят соответствующий код согласно Международной системе нумерации пищевых добавок Кодекс Алиментариус (Е-коды).

В разделе «количественный состав» лекарственного препарата для активной фармацевтической субстанции необходимо, в зависимости от лекарственной формы, указать массу или количество единиц биологической активности в расчете на единицу дозирования лекарственной формы, или на единицу массы, или на единицу объема каждой активной фармацевтической субстанции.

Если активные фармацевтические субстанции представлены в виде соединений или производных, то необходимо представить их количественное выражение, указав их общую массу и массу активной части молекулы (при необходимости).

Для лекарственных препаратов, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, которая впервые заявлена в составе лекарственного препарата, количество активной фармацевтической субстанции, являющейся солью или гидратом, необходимо всегда указывать в пересчете на массу активной части молекулы.

В отношении лекарственных препаратов, содержащих активную фармацевтическую субстанцию, впервые регистрируемую в составе лекарственного препарата в каком-либо государстве-члене, количественное содержание такой активной фармацевтической субстанции, если она является солью или гидратом, необходимо выразить согласно системному подходу по массе активной части молекулы. Количественное содержание такой же активной фармацевтической субстанции во всех последующих регистрируемых в государствах-членах лекарственных препаратах необходимо указывать тем же способом.

Для субстанции или активного вещества, которое нельзя определять химическим путем, указывают единицы биологической активности или, если таковые имеются, международные единицы биологической активности, установленные Всемирной организацией здравоохранения. Если международные единицы Всемирной организацией здравоохранения не установлены, то единицы биологической активности нужно выражать таким образом, чтобы представить точную информацию об активности субстанции или действующего вещества, используя, где необходимо, единицы Фармакопеи Евразийского экономического союза. По возможности должна быть указана биологическая активность на единицу массы.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:

В данном разделе содержится информация об исследованиях по разработке, проведенных с целью доказательства того, что лекарственная форма, состав, производственный процесс, система упаковки (укупорки), микробиологические характеристики, указания по приготовлению конечной лекарственной формы, пригодной для непосредственного использования, соответствуют планируемому применению, указанному заявителем в регистрационном досье лекарственного препарата.

Исследования, описанные в данном разделе, отличаются от рутинных контрольных испытаний, проводимых в соответствии со спецификациями. Необходимо определить и описать критические параметры состава и характеристики процесса, которые могут влиять на воспроизводимость серий, действие и качество лекарственного препарата. При необходимости при представлении дополнительных подтверждающих данных следует ссылаться на соответствующие пункты модулей 4 и 5:

необходимо обосновать совместимость активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами, а также основные физико-химические свойства активной фармацевтической субстанции, которые могут повлиять на характеристики лекарственного препарата, или совместимость разных активных фармацевтических субстанций друг с другом в случае комбинированных лекарственных препаратов;

необходимо обосновать выбор вспомогательных веществ, особенно в отношении их соответствующих функциональных характеристик и содержания;

необходимо представить описание разработки лекарственного препарата, учитывая предлагаемый путь введения и способ применения;

наличие любых избытков в составе должно быть обосновано;

необходимо указать и обосновать любые физико-химические и биологические свойства и любые параметры, влияющие на характеристики лекарственного препарата;

необходимо представить информацию о выборе и оптимизации производственного процесса, а также об отличиях (расхождениях) между производственным процессом, который использовали при изготовлении серий, задействованных в фазах клинических испытаний, и планируемым промышленным процессом производства готового лекарственного препарата;

необходимо обосновать пригодность первичной упаковки и системы укупорки, которая используется для хранения, транспортировки и применения лекарственного препарата. При этом может потребоваться описание потенциального взаимодействия между лекарственным препаратом и материалом первичной упаковки;

как для нестерильных, так и для стерильных лекарственных препаратов необходимо представить микробиологические характеристики лекарственной формы в соответствии с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза;

для представления соответствующих дополнительных сведений по применению растворителей или дозатора (дозировочного устройства) необходимо обосновать совместимость лекарственного препарата с растворителями, предназначенными для разведения перед применением, или с дозатором.

3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного препарата:

а) описание способа производства, указанного в заявлении о государственной регистрации лекарственного препарата, излагается таким образом, чтобы представить адекватное краткое резюме характера выполняемых операций.

С этой целью описание способа производства должно включать, как минимум:

описание различных стадий производства, включая контроль в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости для оценки того, могут ли процессы, используемые при производстве, повлечь любые нежелательные изменения компонентов лекарственной формы;

описание мер, необходимых для обеспечения однородности лекарственного препарата (в случае непрерывного производственного процесса);

результаты экспериментальных исследований по валидации производственного процесса при использовании нестандартных методов производства или если он является критическим для лекарственного препарата;

описание существующих процессов стерилизации и (или) процедур по обеспечению асептических условий (для стерильных лекарственных препаратов);

подробную производственную рецептуру (состав на серию).

Необходимо представить название и местонахождение производственных площадок и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также информацию о каждом используемом производственном участке или испытательной лаборатории;

б) необходимо привести описание аналитических методик для контроля качества лекарственного препарата, которые могут применяться на промежуточных стадиях технологического процесса, с целью обеспечения однородности производственного процесса.

Эти методики являются важными с точки зрения проверки соответствия лекарственного препарата производственной рецептуре, особенно в тех случаях, когда заявитель предлагает аналитическую методику контроля лекарственного препарата, не включающую количественное определение всех активных фармацевтических субстанций (или всех вспомогательных веществ, которые должны соответствовать тем же требованиям, что и активные фармацевтические субстанции).

Это касается и случаев, когда контроль качества лекарственного препарата зависит от внутрипроизводственных испытаний, особенно в тех случаях, когда способ производства лекарственного препарата существенно влияет на его качество;

в) необходимо представить описание, документацию и результаты исследований по валидации для критических точек производства или

методов количественного определения, используемых в производственном процессе.

3.2.P.4. Контроль качества вспомогательных веществ:

а) следует представить перечень всех исходных материалов, используемых для производства вспомогательных веществ, с указанием того, на каком этапе процесса применяется каждый из них. Должна представляться информация о качестве и контроле качества этих исходных материалов, а также информация, которая свидетельствует о том, что материалы соответствуют стандартам с точки зрения их предполагаемого применения.

Во всех случаях красители должны удовлетворять требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи Евразийского экономического союза и требованиям технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012), принятого Решением Совета Комиссии от 20 июля 2012 г. № 58, кроме того, красители должны соответствовать критериям чистоты, установленным требованиями актов, составляющих право Союза;

б) для каждого вспомогательного вещества должны быть представлены спецификации и их обоснование. Необходимо описать и должным образом валидировать аналитические методики, используемые для контроля их качества;

в) особое внимание необходимо уделить вспомогательным веществам человеческого или животного происхождения.

С целью соблюдения особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных заявитель также должен подтвердить для вспомогательных веществ, что лекарственный

препарат отвечает, в частности, требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи Евразийского экономического союза по минимизации риска передачи данных возбудителей с производимыми лекарственными препаратами.

Соответствие вышеуказанным требованиям можно подтвердить, представив сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи в отношении возбудителей губчатой энцефалопатии или другие документы (данные), которые обосновывают это соответствие;

г) новые вспомогательные вещества:

для вспомогательных веществ, которые используются впервые в лекарственном препарате или применяются при новом для этих вспомогательных веществ пути введения, необходимо представлять полное описание производства, свойств и контроля, со ссылкой на подтвержденные доклинические и клинические данные по безопасности. Эта информация должна быть оформлена так же, как указано выше для активной фармацевтической субстанции.

Необходимо представить подробную химическую, фармацевтическую и биологическую информацию. Эта информация должна быть оформлена так, как указано в модуле 3 относительно активной фармацевтической субстанции.

Информация о новом вспомогательном веществе может быть представлена в виде отдельного документа, составленного согласно вышеописанному формату.

Если заявитель и производитель нового вспомогательного вещества не являются одним и тем же лицом, такой отдельный документ должен представляться производителем заявителю.

Дополнительная информация о результатах исследования токсичности нового вспомогательного вещества должна представляться в модуле 4 регистрационного досье.

Результаты клинических исследований для нового вспомогательного вещества следует описывать в модуле 5 регистрационного досье лекарственного препарата.

3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата.

В целях контроля качества лекарственного препарата под серией лекарственного препарата понимается продукция, включающая все количество единиц лекарственного препарата, произведенных из одинакового количества исходного сырья и материалов и подвергшихся одинаковым производственным и (или) стерилизационным операциям, или продукция, включающая при непрерывном процессе производства все единицы лекарственного препарата, произведенные в определенный промежуток времени и характеризующиеся однородностью.

Максимально допустимое отклонение содержания активной фармацевтической субстанции в лекарственном препарате на дату его производства не должно превышать $\pm 5\%$, за исключением соответствующим образом обоснованных случаев.

Необходимо представить подробную информацию о спецификациях (при выпуске лекарственного препарата и в течение его срока годности (срока хранения) на основании проведенных испытаний стабильности лекарственного препарата) с обоснованием выбора показателей качества, методик испытаний и валидации этих методик.

3.2.P.6. Стандартные образцы и материалы.

Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы, используемые при контроле качества лекарственного препарата, если информация о них не указана в

разделе регистрационного досье, в котором находятся документы и данные об активной фармацевтической субстанции.

3.2.P.7. Система упаковки (укупорки).

Необходимо представить описание первичной (внутренней) упаковки и укупорочной системы, включая материалы, из которых произведен каждый компонент первичной упаковки, а также спецификации этих материалов. Спецификации должны включать описание и идентификацию материалов. При необходимости должна представляться информация о нефармакопейных методах анализа (включая валидацию методик).

Для нефункциональных материалов вторичной (потребительской) и промежуточной упаковки представляется только краткое описание. Для функциональных компонентов вторичной (потребительской) и промежуточной упаковки представляется дополнительная информация.

3.2.P.8. Стабильность лекарственного препарата:

а) необходимо представить резюме о видах проведенных исследований, использованные планы (программы) и полученные во время проведения исследований результаты;

б) необходимо представить записанные в соответствующем формате подробные результаты проведения исследования стабильности, включая сведения об использованных аналитических методиках и валидации аналитических методик.

Для вакцин при необходимости следует представить информацию о кумулятивной стабильности;

в) необходимо представить план (программу) по изучению стабильности в пострегистрационный период и обязательства заявителя по выполнению указанного плана.

3.2.A. Дополнения.

3.2.A.1. Производственные помещения и оборудование.

3.2.A.2. Оценка безопасности лекарственных препаратов относительно наличия посторонних агентов.

3.2.A.3. Новые вспомогательные вещества.

3.2.R.1. Досье производственного участка.

3.2.R.2. Валидационный мастер-план.

3.2.R.3. Последний обзор по качеству лекарственного препарата.

3.2.R.4. Руководство по качеству или лабораторное руководство лаборатории контроля качества производителя.

3.2.R.5. Список аналитических методик, которые выполняет лаборатория контроля качества производителя.

4. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 4: отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях

4.1. Содержание модуля 4.

4.2. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях.

В отдельных случаях в соответствии с требованиями по исследованию отдельных групп препаратов части II настоящих Требований и Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемых Комиссией в данном разделе может быть приведен обзор данных научной литературы вместо результатов собственных проведенных доклинических исследований.

Документы регистрационного досье о фармакологических и токсикологических испытаниях должны определять:

потенциальную токсичность лекарственного препарата и любые вредные или нежелательные токсические реакции, которые могут

наблюдаться при предложенных условиях его применения человеком, при этом должна быть приведена их оценка с учетом соответствующих патологических состояний;

фармакологические свойства лекарственного препарата по качественным и количественным показателям и по заявленному клиническому применению. Все результаты должны быть достоверными и общеприменимыми. При планировании экспериментальных исследований и оценке полученных данных необходимо использовать методы математической и статистической обработки результатов.

Кроме того, в регистрационном досье необходимо представить информацию для медицинских работников о терапевтическом и токсикологическом потенциале лекарственного препарата.

Для таких биологических лекарственных препаратов, как иммунологические лекарственные препараты и лекарственные препараты, получаемые из крови и плазмы человека, может потребоваться адаптация требований данного модуля регистрационного досье лекарственного препарата к конкретному лекарственному препарату, поэтому заявитель должен представить обоснование использованной программы исследования.

В регистрационном досье лекарственного препарата в отношении его программы исследования необходимо предусмотреть, чтобы:

все исследования, требующие многократного введения лекарственного препарата, планировались с учетом возможной стимуляции образования антител и влияния антител на организм;

были проанализированы вопросы целесообразности проведения исследований репродуктивной функции, эмбриональной (фетальной) и перинатальной токсичности, а также возможного мутагенного и

канцерогенного действия лекарственного препарата. Если причиной токсичности является не активное вещество (при описании модуля 4 и модуля 5 понятия «активное (действующее) вещество», «активное вещество» и «действующее вещество» являются аналогичными), а другие вещества, то можно не проводить исследования, при условии что результатами валидации подтверждено, что эти компоненты из лекарственного препарата удалены.

Если вспомогательное вещество используется в фармацевтической практике впервые, необходимо провести его токсикологические и фармакокинетические исследования.

Если существует вероятность значительного распада лекарственного препарата во время его хранения, необходимо рассмотреть вопрос о проведении токсикологического исследования продуктов распада.

4.2.1. Фармакология.

В регистрационном досье лекарственного препарата по фармакологическим исследованиям необходимо осветить 2 различных аспекта:

фармакодинамическая активность лекарственного препарата, предлагаемого к терапевтическому применению, должна быть соответствующим образом исследованной и описанной. По возможности должны использоваться признанные и валидированные методики исследования (как *in vivo*, так и *in vitro*). Описание новых экспериментальных методик должно быть достаточно подробным, чтобы обеспечить их воспроизводимость. Результаты нужно представлять в виде количественных показателей (например, кривых доза – эффект и (или) время – эффект и т. п.). Результаты должны сопоставляться с данными, характеризующими вещество или вещества с

аналогичным терапевтическим действием. Отсутствие сравнительных исследований должно быть обоснованным;

заявитель должен изучить потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты вещества в отношении изменения физиологических функций живого организма. Такое изучение необходимо проводить при экспозициях, соответствующих ожидаемому терапевтическому диапазону доз и превышающих этот диапазон. Если экспериментальные методы не являются стандартными, они должны быть достаточно подробно описаны и валидированы (для обеспечения возможности их воспроизведения и подтверждения их достоверности). Любые количественные изменения реакций, возникших в ответ на многократное введение активного вещества, должны быть исследованы.

Документы регистрационного досье по изучению фармакодинамического взаимодействия фиксированных комбинаций активных веществ должны основываться на фармакологических предпосылках или на показаниях для применения этих фиксированных комбинаций. В первом случае фармакодинамическое исследование должно подтвердить взаимодействия, которые делают такую комбинацию значимой для терапевтического применения. Во втором случае, когда научное обоснование такой комбинации веществ базируется на экспериментальной терапии, исследование устанавливает возможность подтверждения на животных того фармакологического действия, которое ожидается от такой комбинации активных веществ у человека и по меньшей мере значимость любых выявленных сопутствующих эффектов.

4.2.2. Фармакокинетика.

Документы регистрационного досье по фармакокинетическим исследованиям включают результаты анализа всех процессов,

происходящих с активным веществом и его метаболитами в живом организме, и охватывают изучение абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения активного вещества и его метаболитов.

Исследование каждого из этапов (абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения) может выполняться как с помощью физических, химических или биологических методов, так и посредством изучения фактической фармакодинамической активности самого активного вещества.

Информация о распределении и выведении активного вещества из организма является необходимой во всех случаях, когда данные о распределении и выведении активного вещества являются обязательными для определения дозы лекарственного препарата для человека, а также для химиотерапевтических веществ (антибиотиков и др.) и веществ, использование которых зависит от их нефармакодинамических эффектов (например, диагностические препараты и др.).

Исследования *in vitro* целесообразно проводить с использованием тест-систем, полученных от человека, нежели с использованием тест-системам животного происхождения (например, исследование связывания активного вещества с белками, метаболизма, лекарственных взаимодействий).

В регистрационном досье лекарственного препарата необходимо представлять результаты фармакокинетических исследований фармакологически активных веществ. При использовании новых фиксированных комбинаций известных активных веществ, которые уже были исследованы в соответствии с положениями актов по вопросам обращения лекарственных средств, входящих в право Союза, информация о собственных фармакокинетических исследованиях,

проведенных заявителем, может отсутствовать в регистрационном досье, если такое решение обосновано результатами исследований токсичности и экспериментальных терапевтических исследований.

Программа фармакокинетических исследований должна обеспечивать сравнение фармакокинетических данных полученных у животных и человека и экстраполяцию на человека результатов изучения фармакокинетики, полученных у животных.

4.2.3. Токсикология.

4.2.3.1. Токсичность активного вещества лекарственного препарата при однократном введении.

Документы регистрационного досье лекарственного препарата по исследованию токсичности при однократном введении включают качественный и количественный анализ токсических проявлений, которые могут возникнуть вследствие однократного введения активного вещества или веществ, содержащихся в лекарственном препарате в таких же пропорциях и таком же физико-химическом состоянии, как и в готовом лекарственном препарате.

Исследования токсичности при однократном введении необходимо проводить в соответствии с руководствами Комиссии или при их отсутствии – соответствующими руководствами государств-членов.

4.2.3.2. Токсичность при повторном (многократном) введении.

Документы регистрационного досье по исследованию токсичности при повторном (многократном) введении должны отражать выявление любых физиологических и (или) патологоанатомических изменений, возникших в результате многократного введения активного вещества или комбинации активных веществ, и определение того, как эти изменения зависят от дозы.

В регистрационном досье предпочтительно приводить информацию, полученную в результате проведения 2 исследований: краткосрочного (продолжительностью 2 – 4 недели) и долгосрочного.

Продолжительность долгосрочного исследования зависит от продолжительности клинического применения лекарственного препарата.

Его целями являются экспериментальное определение и описание потенциальных нежелательных явлений, которые должны быть учтены при проведении клинических испытаний.

Продолжительность испытаний токсичности при многократном введении должна соответствовать руководствам Комиссии, а при их отсутствии – соответствующим руководствам государств-членов.

4.2.3.3. Генотоксичность.

В регистрационном досье лекарственного препарата приводится информация о мутагенном и кластогенном потенциале лекарственного препарата, целью которой является выявление нарушений, которые может вызвать активное вещество в генетическом материале отдельного организма или клетках. Мутагенные вещества опасны для здоровья человека, поскольку действие мутагена вызывает мутации в половых клетках и возникновение наследственных нарушений, а также мутации в соматических клетках, что может приводить к развитию злокачественных новообразований. Эти исследования являются обязательными для всех новых активных веществ.

4.2.3.4. Канцерогенность.

В регистрационном досье лекарственного препарата приводится информация об исследованиях его канцерогенного потенциала, которые обычно проводятся в следующих случаях:

лекарственный препарат предназначен для длительного непрерывного или периодического (с перерывами) применения в течение всей жизни больного;

при проведении исследований токсичности при многократном введении лекарственного препарата выявлены изменения с предполагаемым канцерогенным потенциалом в тест-системах;

активное вещество принадлежит к химическому классу или близко по структуре к известным канцерогенам либо ко-канцерогенам (если препарат относится к тому же фармакологическому (химическому) классу соединений либо имеет аналогичную структуру или если вывод сделан на основании данных исследования токсичности при многократном введении).

Нет необходимости проводить исследования канцерогенного потенциала безусловно генотоксичных соединений, так как указанные соединения являются канцерогенами, представляющими опасность для людей. Если такой лекарственный препарат предназначен для длительного лечения больных, возможно, потребуется проведение долговременного исследования для выявления раннего онкогенного эффекта.

4.2.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность.

В регистрационном досье лекарственного препарата приводится информация об исследованиях возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, а также негативного влияния на потомство.

Указанные исследования осуществляются с помощью соответствующих испытаний, которые включают исследования влияния лекарственного препарата на репродуктивную функцию половозрелых самцов и самок животных, исследования токсического и тератогенного

влияния на потомство на всех стадиях развития от зачатия до половой зрелости, а также исследования латентных эффектов, когда исследуемый лекарственный препарат вводился беременным самкам животных.

Отсутствие подобных исследований в регистрационном досье лекарственного препарата должно быть соответствующим образом обосновано.

В зависимости от показаний к применению лекарственного препарата может потребоваться проведение дополнительных исследований (например, исследования влияния на развитие потомства), когда обосновано введение лекарственного препарата неполовозрелым животным.

Документы по доклиническим исследованиям должны содержать информацию об исследовании эмбриофетальной токсичности, которое проводится, как правило, на 2 видах млекопитающих, одним из которых должны быть не грызуны. Исследования перинатальной и постнатальной токсичности должны проводиться по крайней мере на одном виде животных.

Если известно, что метаболизм активного вещества у определенного вида животных аналогичен метаболизму активного вещества у человека, при проведении исследований целесообразно использовать именно этот вид.

Желательно также, чтобы один из видов животных был тем самым, который использовался при проведении исследований токсичности при многократном введении;

При определении дизайна исследования должен учитываться уровень научного знания на момент подачи заявки.

4.2.3.6. Местная переносимость.

Документы по доклиническим исследованиям должны содержать информацию о местной переносимости. Указанная информация отражает изучение и определение местного действия лекарственного препарата (активных и вспомогательных веществ) на ткани организма в участках, которые могут контактировать с лекарственным препаратом в результате его введения при клиническом применении.

Стратегия исследования должна быть направлена на то, чтобы любое механическое влияние введения или действие, обусловленное физико-химическими свойствами лекарственного препарата, отличить от токсического или фармакодинамического эффекта.

В регистрационном досье лекарственного препарата должно быть доказано, что исследование местной переносимости лекарственного препарата осуществлялось с использованием лекарственного препарата, разработанного для применения человеком. В рамках указанного исследования животным контрольной группы вводятся носитель (растворитель) для введения исследуемого лекарственного препарата и (или) вспомогательные вещества. При необходимости следует представить информацию о дополнительном включении группы положительного контроля или вещества сравнения.

Дизайн исследования местной переносимости лекарственного препарата (выбор видов животных, продолжительности, частоты, способа введения, дозы) зависит от задач исследования и предполагаемых особенностей клинического применения лекарственного препарата. При необходимости представляется информация о проведенных исследованиях обратимости местных повреждений.

Информацию об исследованиях на животных можно заменить данными испытаний, полученными с использованием валидированных методик *in vitro*, если результаты исследований имеют сопоставимое качество и пригодны для анализа безопасности.

Должен быть оценен сенсibiliзирующий потенциал химических веществ, применяемых местно (например, дермальные, ректальные, вагинальные), с использованием по меньшей мере одной тест-системы (исследование на морских свинках или местных лимфатических узлах).

5. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 5: отчеты о клинических испытаниях

5.1. Содержание модуля 5.

5.2. Перечень всех клинических исследований (испытаний) в виде таблиц.

Особое внимание необходимо обратить на наличие в регистрационном досье следующей информации:

а) клиническая информация, которая должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки зрения выводы о том, удовлетворяет ли лекарственный препарат условиям регистрации. Представлению подлежат результаты всех клинических испытаний (как благоприятные, так и неблагоприятные (отрицательные результаты));

б) клиническим испытаниям всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и токсикологические исследования (проведенные на животных), информация о которых приводится в модуле 4 регистрационного досье. Исследователь должен ознакомиться с выводами, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований. Для этого

заявитель должен представить ему по крайней мере брошюру исследователя, в которой содержится вся соответствующая информация, известная на дату начала клинических испытаний (включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных, а также результаты предыдущих клинических испытаний, представляющих адекватные данные, необходимые для обоснования характера, масштаба и продолжительности планируемого исследования). Полные отчеты о фармакологических и токсикологических исследованиях должны представляться по требованию. При использовании материалов, полученных от человека или животных, до начала исследования должны быть приняты все меры, обеспечивающие безопасность с точки зрения возможной передачи инфекционных агентов;

в) держатель регистрационного удостоверения должен обеспечить хранение основной документации клинического исследования (в том числе индивидуальных регистрационных карт) у владельцев полученных результатов (за исключением медицинских карт стационарных (амбулаторных) больных (пациентов)):

в течение 15 лет с даты завершения или прекращения исследования;

в течение 2 лет с даты последней регистрации в государствах-членах при условии отсутствия в Союзе ожидающих утверждения или находящихся на рассмотрении заявлений о регистрации;

в течение 2 лет с даты формального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного препарата.

Медицинские карты стационарных (амбулаторных) больных (пациентов) должны храниться в соответствующих условиях в течение

срока, предусмотренного законодательством государства-члена, в соответствии с максимальным периодом времени, разрешенным клиническим центром, институтом или учреждением частной практики.

Документы могут храниться в течение более длительного срока, если этого требуют соответствующие регламентирующие правила или по соглашению со спонсором исследования.

Спонсор исследования обязан уведомлять клинический центр, институт или учреждение частной практики об отсутствии необходимости дальнейшего хранения документов.

Спонсор исследования или другой собственник (владелец) данных должен хранить всю другую документацию, имеющую отношение к исследованиям, в течение всего срока, в течение которого лекарственный препарат имеет регистрационное удостоверение.

Эта документация включает:

протокол, содержащий обоснование, цели, статистический план и методологию исследования с условиями его проведения, организацию (управление) исследования, подробную информацию об исследуемом лекарственном препарате, использованном стандарте (препарате сравнения и (или) плацебо);

стандартные операционные процедуры;

все письменные отзывы по протоколу и процедурам, брошюру исследователя, индивидуальную регистрационную карту каждого субъекта исследования;

итоговый отчет;

сертификат о прохождении аудита (при наличии).

Заключительный отчет должен храниться спонсором исследования или его правопреемником в течение 5 лет с даты окончания действия регистрационного удостоверения на лекарственный препарат.

Держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры по архивированию документации в соответствии правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией, и по внедрению подробных руководств (рекомендаций).

Информация об изменении собственника имеющихся данных должна быть оформлена соответствующим образом, данные и документы должны своевременно представляться по требованию соответствующих уполномоченных органов;

г) описание каждого клинического исследования должно содержать достаточное количество информации, необходимой для составления объективного заключения:

протокол, содержащий обоснование, цели, статистический план и методологию исследования с условиями его проведения и организации и подробную информацию об исследуемом лекарственном препарате;

сертификат о прохождении аудита (при наличии);

список исследователей (каждый исследователь должен сообщить свою фамилию, адрес, занимаемую должность, квалификационные данные и обязанности при проведении клинических исследований);

место проведения клинического исследования;

информация о каждом отдельном пациенте, включая индивидуальные регистрационные карты;

заключительный отчет, подписанный исследователем, а при многоцентровом исследовании – всеми исследователями или координатором (главным исследователем);

д) данные клинических исследований, перечисленные в подпунктах «а» – «г» настоящего пункта, должны быть представлены уполномоченным органам, осуществляющим регистрацию

лекарственных препаратов. По согласованию с уполномоченными органами заявитель вправе не представлять некоторые из перечисленных сведений. Полная документация должна представляться по запросу уполномоченного органа незамедлительно.

В отчете о клиническом исследовании должно быть отражено мнение исследователя, сформированное на основе экспериментальных доказательств о безопасности лекарственного препарата при обычных условиях его применения, о переносимости и эффективности лекарственного препарата, информация относительно показаний для применения и противопоказаний, режима дозирования, продолжительности терапии, а также об особых мерах предосторожности, которые необходимо принять во время лечения и при появлении клинических симптомов передозировки.

В отчете о результатах многоцентрового исследования, исследователь-координатор должен указать вывод о безопасности и эффективности исследуемого лекарственного препарата от имени всех центров во время многоцентрового исследования;

е) клинические наблюдения по каждому виду исследования должны иметь обобщенный характер и включать следующие данные:

количество и пол субъектов, получивших препараты;

отбор и распределение по возрасту пациентов в исследуемых и контрольных группах;

количество пациентов, досрочно выбывших из исследования, и причин, по которым это произошло;

сведения о том, что происходило с участниками контрольной группы, если контролируемые исследования проводились при указанных выше условиях (не получали лечения, получали плацебо, получали другой лекарственный препарат с известным действием,

получали другой вид лечения без применения лекарственных препаратов);

частота наблюдавшихся нежелательных реакций;

сведения о пациентах, входящих в группы повышенного риска (например, люди пожилого возраста, дети, беременные либо женщины репродуктивного возраста или больные, физиологическое или патологическое состояние которых требует особого внимания);

параметры или критерии оценки эффективности и полученных результатов;

статистическая оценка результатов, если этого требует дизайн исследования, и различные воздействующие факторы;

ж) в регистрационном досье должна отображаться информация о наблюдениях исследователя, касающихся:

любых признаков привыкания, зависимости или трудностей, возникающих у пациентов при отмене лекарственного препарата;

любых взаимодействий, имевших место при одновременном введении с другими лекарственными препаратами;

критериев, определяющих необходимость исключения некоторых пациентов из исследования;

летальных случаев во время исследования или в период последующего наблюдения;

з) информация о новой комбинации активных веществ должна быть идентичной данным о новом лекарственном препарате, в регистрационное досье необходимо включать обоснование безопасности и эффективности комбинации;

и) в случае полного или частичного отсутствия в регистрационном досье лекарственного препарата данных, перечисленных в подпунктах

«а» – «з» настоящего пункта, необходимо представить объяснение причины отсутствия данных.

Если при проведении клинических исследований будут получены неожиданные результаты, необходимо провести дополнительные доклинические токсикологические и фармакологические исследования и сделать обзор полученных результатов;

к) если лекарственный препарат предназначен для длительного применения, в регистрационном досье лекарственного препарата необходимо представить описание изменений фармакологического действия в результате многократного применения лекарственного препарата, а также необходимо обосновать выбор дозировок для длительного применения.

5.3. Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях).

5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях.

В состав регистрационного досье лекарственного препарата необходимо включить отчеты об исследовании биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, корреляции *in vitro* – *in vivo* и описание биоаналитических и аналитических методик. При необходимости демонстрации биоэквивалентности лекарственных препаратов должна указываться информация о проведенной оценке их сравнительной биодоступности.

В случае применения процедуры биовейвер в регистрационном досье лекарственного препарата необходимо представить отчет о проведении исследований *in vitro*. Оценка и проведение исследований биоэквивалентности или обоснование непроведения исследований биоэквивалентности должны быть представлены в соответствии с требованиями правил проведения исследований биоэквивалентности

лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

5.3.2. Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека.

К биоматериалам, полученным от человека, относят белки, клетки, ткани и связанные с ними материалы, полученные от человека, которые используются при проведении исследований *in vitro* или *in vivo* для оценки фармакокинетических свойств активных веществ. В регистрационном досье лекарственного препарата необходимо представить отчеты об исследовании связывания активного вещества с белками плазмы, метаболизма в печени и взаимодействия активного вещества, а также исследования с использованием других биоматериалов, полученных от человека.

5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека:

в регистрационном досье необходимо описать следующие фармакокинетические характеристики:

абсорбция (с указанием скорости и степени);

распределение;

метаболизм;

выведение.

Необходимо представить описание клинически важных характеристик (включая значение кинетических данных при определении режима дозирования лекарственного препарата для пациентов из групп риска) и различий между человеком и видами животных, использованных при проведении доклинических исследований.

В регистрационном досье лекарственного препарата помимо информации о стандартных фармакокинетических исследованиях с

использованием значительного количества образцов при анализе популяционной фармакокинетики, основанных на разреженном отборе проб во время клинических исследований, может приводиться информация о влиянии внутренних и внешних факторов на вариабельность взаимосвязи между дозой и значениями фармакокинетических параметров (реакцией).

Необходимо представить отчеты об исследовании фармакокинетики и первые исследования переносимости лекарственного препарата здоровыми добровольцами и пациентами, отчеты об изучении фармакокинетики с целью оценки влияния внутренних и внешних факторов, а также отчеты о популяционной фармакокинетике;

если лекарственный препарат применяется вместе с другими лекарственными препаратами, в регистрационном досье лекарственного препарата должно быть представлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия. Необходимо представить информацию об изучении фармакокинетического взаимодействия активного вещества с другими лекарственными препаратами или веществами.

5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека:

а) в регистрационном досье необходимо подтвердить корреляцию фармакодинамического действия и эффективности, включая:

зависимость доза – эффект и ее развитие во времени;

обоснование режима дозирования и условий введения;

механизм действия, если возможно.

Необходимо представить описание фармакодинамического действия, не связанного с эффективностью. Подтверждение

фармакодинамических эффектов у человека не является достаточным обоснованием наличия какого-либо определенного терапевтического эффекта;

б) если лекарственный препарат применяется вместе с другими лекарственными препаратами, необходимо представить описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия лекарственного препарата. Необходимо указать информацию об изучении фармакодинамического взаимодействия активного вещества с другими лекарственными препаратами или веществами.

5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.

5.3.5.1. Отчеты о контролируемых клинических исследованиях относительно подтверждения заявленных показаний для применения.

Должна быть представлена информация о проведенных клинических исследованиях, которые по возможности должны быть рандомизированными и контролируемыми, и в рамках которых исследуемый лекарственный препарат сравнивается с плацебо и (или) лекарственным препаратом с доказанной терапевтической эффективностью, а использование любого другого дизайна исследования необходимо обосновать. Выбор контрольных групп в каждом конкретном случае зависит от этических аспектов и области применения, поэтому в отдельных случаях целесообразнее сравнивать эффективность нового лекарственного препарата с эффективностью лекарственного препарата с доказанной (установленной) терапевтической эффективностью, а не с плацебо.

При представлении оценки необходимо применять меры, позволяющие избежать необъективности, включая методы рандомизации и слепого контроля.

Протокол исследования, включенный в регистрационное досье лекарственного препарата, должен включать описание использованных статистических методов, число пациентов и причины их включения в клиническое исследование (в том числе расчеты статистической мощности исследований), примененный уровень значимости и описание статистической единицы (используемые статистические параметры). Меры, предпринятые для того, чтобы избежать необъективной оценки (особенно методы рандомизации), должны быть соответственно обоснованы и документированы. Информация о включении для участия в клиническом исследовании большого количества пациентов не является равноценной заменой соответствующим образом контролируемому исследованию.

При проведении анализа данных о безопасности необходимо уделить внимание обстоятельствам, которые привели к корректировке режима дозирования или необходимости сопутствующего применения другого лекарственного препарата, серьезным нежелательным явлениям, явлениям, которые стали причиной исключения из участия в клиническом исследовании и привели к смерти пациента. Необходимо идентифицировать пациентов или группы пациентов исследования с повышенной степенью риска и обратить особое внимание на потенциально уязвимые группы, количество пациентов в которых может быть небольшим (например, дети, беременные, люди пожилого возраста с ослабленным здоровьем, люди со значительными нарушениями обмена веществ или экскреции и др.). Должна быть описана итоговая оценка безопасности в отношении возможных областей применения лекарственного препарата.

5.3.5.2. Отчеты о неконтролируемых клинических исследованиях, отчеты об анализах данных по нескольким исследованиям и отчеты о других клинических исследованиях.

Эти отчеты необходимо включить в регистрационное досье лекарственного препарата.

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения.

Если лекарственный препарат уже зарегистрирован в других странах, в регистрационное досье лекарственного препарата необходимо включить информацию о нежелательных реакциях на рассматриваемый лекарственный препарат и лекарственные препараты с тем же активным веществом (по возможности в сравнении с объемом их клинического применения).

5.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов.

К регистрационному досье лекарственного препарата прилагаются индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов, которые подлежат представлению в том же порядке, что и отчеты о клинических исследованиях с индексацией по исследованию и с сохранением конфиденциальности персональных данных пациентов исследования.

Также к регистрационному досье прилагаются данные лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработки результатов клинических исследований.

II. Специальные требования к модулям регистрационного досье лекарственного препарата

6. Требования к документам регистрационного досье воспроизведенных лекарственных препаратов

Регистрационное досье воспроизведенного лекарственного препарата представляется в соответствии с требованиями настоящего раздела с учетом правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

Выбор референтного препарата в исследованиях биоэквивалентности осуществляется в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией.

Биоэквивалентность воспроизведенного лекарственного препарата оригинальному лекарственному препарату должна быть продемонстрирована соответствующими исследованиями биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией.

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата должны соответствовать общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению оригинального лекарственного препарата. В случае отличия показаний к применению в сторону расширения или режима дозирования либо пути введения в инструкции по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата от оригинального

лекарственного препарата следует представить результаты соответствующих клинических исследований.

6.1. Модуль 1.

В разделе 1.8.2 регистрационного досье воспроизведенного лекарственного препарата заявитель должен представить резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является воспроизведенным лекарственным препаратом соответствующего оригинального лекарственного препарата. Указанное резюме должно содержать информацию о препарате, его качественном составе и количественном содержании в нем активного вещества, его лекарственной форме и профиле безопасности и (или) эффективности его активного вещества по сравнению с активным веществом оригинального препарата, а также при необходимости сведения о биологической доступности и биоэквивалентности данного препарата.

В частных случаях может потребоваться план управления рисками.

При отсутствии в резюме некоторых из перечисленных в настоящем пункте элементов следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе регистрационного досье лекарственного препарата.

6.2. Модуль 2.

В обзоре доклинических и клинических данных должны быть указаны:

резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях – возможные продукты разложения, образующиеся при хранении лекарственного препарата) в сериях

лекарственного препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

оценка исследований биоэквивалентности или объяснение причины, по которой исследования биоэквивалентности не проводились;

обновление литературных публикаций об активном веществе данного лекарственного препарата (данное требование может выполняться посредством указания ссылок на публикации в рецензируемых журналах);

ранее неизвестные или следующие из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы пункты в общей характеристике лекарственного препарата, которые следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах (резюме) и подкрепить доказательствами из научной литературы и (или) доказательствами, полученными в результате проведения дополнительных исследований;

дополнительная информация, доказывающая, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата в случае различия химических форм активного вещества (солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата).

6.3. Модуль 3.

Следует представить модуль 3 регистрационного досье лекарственного препарата полностью.

6.4. Модуль 4 и модуль 5.

Результаты исследований биоэквивалентности, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включить в раздел 5.3.1 регистрационного досье лекарственного препарата. Результаты

доказательства эквивалентности по процедуре биоэкви́валентности должны быть представлены в подразделе 5.3.1.2. Также необходимо представить отчет о валидации биоаналитического метода. Также необходимо представить данные о концентрации, фармакокинетике и по статистическому анализу.

В отчете о проведении исследований биоэкви́валентности необходимо указать сведения об исследователе (с указанием его рабочего места), организации, в которой проводились исследования, и сроке проведения исследований. К отчету необходимо приложить сертификаты аудитов (при наличии).

В отчете о проведении исследований биоэкви́валентности или отдельном официальном письме должно указываться подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с правилами проведения исследований биоэкви́валентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией. Также указываются следующие сведения об референтном лекарственном препарате:

- торговое наименование;
- дозировка;
- лекарственная форма;
- держатель регистрационного удостоверения;
- дата регистрации;
- номер регистрационного удостоверения;
- государство-член, на территории которого зарегистрирован референтный препарат;
- номер серии;
- наименование производителя;
- срок годности;

страна приобретения.

Необходимо представить рекомендацию Экспертного комитета по лекарственным средствам по выбору референтного препарата (при наличии).

Необходимо указать наименование и состав тестируемого препарата, размер серии, дату производства и по возможности дату окончания срока годности.

В приложение к отчету об исследовании также включаются сертификаты анализа серии референтного и тестируемого препаратов, использованных в исследовании биоэквивалентности.

Следует представить официальное письмо, подписанное уполномоченным лицом по качеству производителя и подтверждающее, что количественный состав и производство исследуемого препарата идентичны количественному составу и производству лекарственного препарата, заявленного на регистрацию.

Следует представить дополнительную информацию (в соответствии со структурой общего технического документа регистрационного досье лекарственного препарата), доказывающую, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного лекарственного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата в случае различия химических форм активного вещества (солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных активного вещества референтного препарата).

Результаты доклинических, клинических исследований воспроизведенного лекарственного препарата, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включать в соответствующие разделы модуля 4 и модуля 5.

Исследования биодоступности не требуются в случае наличия данных о соответствии воспроизведенного лекарственного препарата критериям, указанным в правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

В случае если активное вещество воспроизведенного лекарственного препарата представлено другой солью, эфиром или производным активного вещества зарегистрированного препарата, представляются дополнительная информация (библиографические обзоры) или отчеты соответствующих доклинических и (или) клинических исследований (исследований сравнительной биодоступности), доказывающие отсутствие изменений в фармакокинетике, фармакодинамике и (или) токсичности воспроизведенного лекарственного препарата. При непредставлении таких доказательств данное вещество рассматривается в качестве нового активного вещества.

7. Требования к документам регистрационного досье гибридного лекарственного препарата

Регистрационное досье гибридного лекарственного препарата должно содержать дополнительные данные доклинических и клинических исследований в соответствии с требованиями настоящего раздела.

7.1. Модуль 1.

В разделе 1.8.2 регистрационного досье воспроизведенного лекарственного препарата заявитель должен представить резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является гибридным препаратом по

отношению к соответствующему оригинальному препарату. Резюме должно содержать информацию о препарате, активной фармацевтической субстанции, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению, способе применения по сравнению с оригинальным препаратом, а также при необходимости сведения о биодоступности и биоэквивалентности данного препарата.

В определенных случаях может потребоваться план управления рисками.

В случае отсутствия определенных элементов следует представить обоснование их отсутствия в разделе регистрационного досье лекарственного препарата соответствующего расположению данного элемента.

7.2. Модуль 2.

В обзоре доклинических и клинических данных необходимо уделить особое внимание следующим элементам:

резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях – возможные продукты разложения, образующиеся при хранении лекарственного препарата) в сериях лекарственного препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

обновление литературных публикаций об активном веществе данного лекарственного препарата (данное требование может выполняться посредством указания ссылок на статьи в рецензируемых журналах);

ранее не известные или следующие из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы пункты в общей характеристике лекарственного препарата, которые следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах (резюме) и подкрепить

доказательствами из научной литературы и (или) доказательствами, полученными в результате проведения дополнительных исследований;

дополнительная информация, доказывающая, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата в случае различия химических форм активного вещества (солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата).

7.3. Модуль 3.

Следует представить модуль 3 регистрационного досье лекарственного препарата полностью.

7.4. Модуль 4 и модуль 5.

Результаты доклинических и (или) клинических исследований гибридного лекарственного препарата следует включать в соответствующие разделы модуля 4 и модуля 5.

Порядок проведения дополнительных исследований, необходимых для воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов или для заявлений на регистрацию с расширенными требованиями

Характеристика лекарственных препаратов или заявлений на регистрацию	Требуемые дополнительные данные
Различные соли, сложные эфиры, комплексы, их производные (с одной и той же активной частью молекулы)	доказательства того, что нет никаких изменений в фармакокинетике активной части молекулы, фармакодинамике и (или) токсичности, которые могут существенно повлиять на профиль безопасности и (или) эффективности (иначе активное вещество следует рассматривать в качестве нового активного вещества)
Другой способ применения или другая лекарственная форма:	клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)

новый путь введения (для парентерального введения, необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения) иная лекарственная форма (при том же способе введения)

Другая дозировка при тех же пути введения (лекарственной форме) и показаниям к применению

Сверхбиодоступные препараты при сохранении интервала дозирования, но со снижением дозы, предназначенные для достижения сходной концентрации в плазме (крови)

данные сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией

в отдельных случаях достаточно исследований сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией

8. Требования к документам регистрационного досье лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением

К лекарственным препаратам с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности (к которым относятся, например, лекарственные препараты из сырья природного происхождения (деготь березовый, змеиный яд, продукты пчеловодства, медицинские пиявки, желчь, минералы и др.), активное вещество которых хорошо изучено в медицинском применении, витамины и витаминно-минеральные комплексы, а также лекарственные препараты, фармакологическую активность которых определяет комплекс биологически активных веществ природного происхождения, растворы антисептиков (перекись водорода, йод, бриллиантовый зеленый и др.), вода для инъекций, адсорбенты (уголь активированный и т. д.), карминативные лекарственные препараты, лекарственные препараты из группы

раздражающих и обволакивающих средств) должны применяться следующие специальные правила.

Заявитель должен представлять модуль 1, модуль 2 и модуль 3 регистрационного досье лекарственного препарата в соответствии с требованиями части I настоящих Требований.

В модуле 4 и модуле 5 в подробной научной библиографии необходимо указывать доклинические и клинические характеристики лекарственных препаратов.

Для подтверждения хорошо изученного медицинского применения должны быть представлены следующие данные:

а) факторы, которые необходимо учитывать при определении хорошо изученного медицинского применения компонентов лекарственных препаратов:

срок, в течение которого активное вещество используется в медицинской практике;

количественные аспекты использования активного вещества;

частота научных публикаций и актуальность использования активного вещества в течение 5 лет до даты подачи заявления на регистрацию данного лекарственного препарата (со ссылкой на публикации в научных источниках);

согласованность научных оценок.

В целях определения хорошо изученного медицинского применения различных активных веществ может осуществляться оценка за различные периоды времени. Период времени, необходимый для определения хорошо изученного медицинского применения активного вещества, должен составлять не менее 10 лет с момента его документированного применения как минимум в 3 государствах-членах. Биологические лекарственные препараты и лекарственные препараты,

для которых требуется проведение исследований биоэквивалентности и (или) клинических исследований, не относятся к категории лекарственных препаратов с хорошо изученным применением;

б) материалы регистрационного досье, представленные заявителем, должны включать документы и данные по всем аспектам оценки безопасности и эффективности, содержащие или предоставляющие ссылку на обзор соответствующей литературы с учетом пред- и пострегистрационных исследований и опубликованной научной литературы относительно результатов эпидемиологических исследований и особенно сравнительных эпидемиологических исследований, всю документацию (как с положительными результатами оценки, так и с отрицательными результатами оценки лекарственного препарата). Библиографическая ссылка на другие источники доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата (пострегистрационные исследования, эпидемиологические исследования и т. п.), за исключением данных, касающихся методов контроля и испытаний, может быть доказательством безопасности и эффективности лекарственного препарата при условии, что в регистрационном досье четко объяснено и обосновано использование этих источников информации;

в) в документах и данных регистрационного досье лекарственного препарата необходимо обосновать, почему может считаться доказанным приемлемый уровень безопасности и (или) эффективности несмотря на отсутствие некоторых исследований;

г) в доклинических и (или) клинических обзорах модуля 2 регистрационного досье лекарственного препарата необходимо пояснить значимость любых представленных данных для предлагаемого к регистрации лекарственного препарата, если они отличаются от

данных уже зарегистрированного лекарственного препарата. Необходимо представить обоснование по поводу того, можно ли заявленный лекарственный препарат считать подобным уже зарегистрированному лекарственному препарату несмотря на существующие различия;

д) пострегистрационный опыт использования лекарственного препарата может быть представлен в виде информации об использовании других лекарственных препаратов, содержащих те же активные вещества;

е) в случае если лекарственный препарат имеет опыт применения на рынках третьих стран, следует представить периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за 5 лет до даты подачи заявления на регистрацию.

9. Требования к регистрационному досье комбинированных лекарственных препаратов

Для новых лекарственных препаратов, представляющих собой комбинацию 2 или более ранее известных активных веществ в одной лекарственной форме (то есть активных веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, но ранее зарегистрированных в составе однокомпонентных препаратов), представляется полное регистрационное досье (модули 1 – 5) в соответствии с частью I настоящих Требований. Модуль 3 включает сведения о производстве, контроле качества и производителе каждого активного вещества, входящего в состав комбинированных лекарственных препаратов (при этом однокомпонентные лекарственные препараты, представленные в комбинированной упаковке, не могут рассматриваться в качестве комбинированных лекарственных

препаратов). В модулях 4 и 5 представляются результаты доклинических и клинических исследований заявляемых на регистрацию комбинаций активных веществ.

10. Требования к регистрационному досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата

Для регистрации биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата представляются данные сравнительных исследований его с референтным биологическим лекарственным препаратом. Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата на производственной, доклинической и клинической фазах его разработки должны сравниваться с одним и тем же референтным биологическим лекарственным препаратом в соответствии с правилами исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией. Регистрационное досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата представляется в соответствии с требованиями настоящего раздела.

10.1. Модуль 1.

10.1.1. В разделе 1.5.2 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата заявитель должен представить резюме обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат, для регистрации которого подается заявление, является биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом оригинальному лекарственному препарату. Резюме должно содержать информацию о лекарственном препарате, активном веществе, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению и способе

применения в сравнении с аналогичной информацией об оригинальном лекарственном препарате.

10.1.2. В разделе 1.7 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата вместе с краткой информацией о системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения представляется план управления рисками на заявляемый на регистрацию биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат.

10.1.3. При отсутствии определенных элементов регистрационного досье следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе данного модуля.

10.2. Модуль 2.

В обзоре данных по качеству, обзорах доклинических и клинических данных необходимо дополнительно представить сравнительную информацию о заявляемом лекарственном препарате и референтном лекарственном препарате, а также привести критерии выбора референтного препарата и их обоснование.

В отчете исследования или отдельном официальном письме должно быть подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с правилами проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией. Также должны быть указаны следующие сведения о референтном препарате:

торговое наименование;

дозировка и лекарственная форма;

наименование держателя регистрационного удостоверения;

дата регистрации и номер (номера) регистрационного удостоверения;

государства-члены, в которых зарегистрирован референтный препарат;

номер серии референтного препарата, использованной для исследований и фармацевтической разработки;

наименование производителя;

срок годности;

страна приобретения.

При наличии необходимо представить рекомендацию Экспертного комитета по лекарственным средствам по вопросу выбора референтного препарата.

Необходимо указать наименование и состав исследуемого препарата (препаратов), размер серии, дату производства, и, если возможно, дату окончания срока годности.

Необходимо представить обоснование объема проведенных сравнительных доклинических и (или) клинических исследований исходя из требований правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией. В приложении к отчету об исследовании необходимо представить копии сертификатов анализа серий референтного и исследуемого препаратов, использованных в исследовании.

10.3. Модуль 3.

В модуле 3 регистрационного досье лекарственного препарата необходимо дополнительно представить следующие данные с учетом требований правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией:

а) подтверждение сходства молекулярных и биологических характеристик активных веществ биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и референтного биологического лекарственного препарата (данные по первичной структуре и структурам более высокого порядка, посттрансляционным модификациям (включая в частности гликоформы) биологической активности, чистоте, примесям);

б) подтверждение сходства характеристик лекарственного препарата (лекарственная форма, количественный и качественный состав, дозировка, способ применения, условия хранения, срок хранения, стабильность, профиль примесей) биосимиляра и референтного биологического лекарственного препарата;

в) при наличии различий в примесях и вспомогательных веществах должно быть оценено их потенциальное влияние на профиль клинической безопасности и эффективности биосимиляра и представлено обоснование приемлемости этих различий (по результатам собственного исследования или данных, приведенных в научной литературе), при наличии различий, клиническая значимость которых неизвестна, особенно в плане безопасности, требуется проведение дополнительных исследований в пред- и пострегистрационный период;

г) полное описание и данные по производственному процессу, (начиная с разработки экспрессирующих конструкций (систем), исходного штамма-продуцента и банков клеток, культуры (культивирования) клеток, сбора, очистки, дополнительных производственных процессов после выделения и очистки продукта, наполнения контейнеров для нерасфасованного продукта и готовой лекарственной формы и заканчивая хранением);

д) данные об исследованиях, проводимых в ходе фармацевтической разработки биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата для определения и обоснования его лекарственной формы, состава и системы упаковки (укупорки) (включая их целостность для предотвращения микробного загрязнения);

е) спецификация биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, которая должна содержать и регламентировать важные качественные показатели лекарственного препарата, установленные для референтного биологического лекарственного препарата (такие как идентификация, чистота, активность, молекулярная гетерогенность в плане размеров, заряда и гидрофобности (где возможно их определение), степень сиапирования, количество отдельных полипептидных цепей, гликозилирование функциональной области, степень агрегации, такие примеси, как белок и ДНК клетки-хозяина, и др.);

ж) исследования стабильности.

10.4. Модуль 4.

В модуле 4 следует представить результаты доклинических (неклинических) исследований биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата в сравнении с референтным биологическим лекарственным препаратом в соответствии с требованиями правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией.

10.5. Модуль 5.

В модуле 5 представляются документы и данные в соответствии с требованиями правил проведения исследований биологических

лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией, которые содержат:

а) результаты клинических исследований биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата в сравнении с референтным лекарственным препаратом, которые включают:

результаты фармакокинетических исследований (фармакокинетических исследований при однократном введении, фармакокинетических исследований при многократном введении (при наличии зависимости фармакокинетики от дозы и времени) фармакокинетическое сравнение биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и референтного препарата должно включать изучение абсорбции, биодоступности, характеристик выведения, то есть клиренса и (или) периода полувыведения), фармакодинамических исследований (при этом фармакодинамические эффекты должны оцениваться на подходящей популяции и с применением доз из крутой части кривой зависимости доза – эффект полученной в доклинических исследованиях, а фармакодинамические маркеры должны выбираться в зависимости от их клинической значимости));

данные сравнительных клинических исследования, включая оценку вида, частоты и тяжести нежелательных явлений (реакций), исследования иммуногенности на целевой группе (сравнение частоты образования и типа образующихся антител, потенциальные клинические последствия иммунного ответа для биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата и референтного препарата), иммуногенность должна быть исследована на популяции пациентов с самым высоким риском иммунного ответа и иммунных нежелательных реакций;

обоснование стратегии определения антител, включая выбор, оценку и характеристику методов, установление времени отбора проб (в том числе до применения препарата), объемы, обработку и хранение проб, а также статистические методы анализа данных, аналитические методики определения антител должны быть валидированы для выбранной цели исследований, должен быть проведен предварительный анализ достаточной чувствительности метода, должно быть проведено определение нейтрализующих антител;

указание периода наблюдения при проведении исследований на иммуногенность (который должен соответствовать планируемой длительности лечения и предполагаемому времени образования антител и не должен быть меньше 12 месяцев (при другой продолжительности исследования должно быть представлено обоснование));

клинически значимые случаи образования титров антител и сохранения их титра в течение определенного времени (при этом необходимо изучить потенциальные изменения характера иммунного ответа и клинические последствия в пред- и пострегистрационный период);

основные клинические данные должны быть получены при применении лекарственного препарата, произведенного путем окончательного производственного процесса, то есть лекарственного препарата, на который подается заявление на регистрацию, при любых отклонениях от этих требований заявитель должен представить обоснование и при необходимости данные проведенных дополнительных исследований сопоставимости согласно правилам проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемым Комиссией лекарственного препарата с окончательным и более ранним составом;

б) план управления рисками, включающий спецификацию безопасности (с описанием важных выявленных и возможных негативных аспектов безопасности референтного препарата, класса лекарственных средств и (или) биосимиляра) и план по фармаконадзору для биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата в пострегистрационный период (с описанием планируемых пострегистрационных мероприятий и мер по минимизации риска, основанных на спецификации безопасности, плане управления рисками, в том числе представление информационных материалов для пациентов и (или) медицинских и фармацевтических работников).

11. Регистрационное досье для заявлений на регистрацию с установлением пострегистрационных мер (регистрация на условиях)

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата может выдаваться при условии выполнения определенных обязательств в случае, если заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно представить полные данные об эффективности и безопасности лекарственного препарата при обычных условиях его использования по одной из следующих причин:

показания к применению, по которым предполагается применять лекарственный препарат, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата;

при существующих научных методах исследований не может быть представлена полная информация об эффективности или безопасности лекарственного препарата;

получение информации об эффективности или безопасности лекарственного препарата будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Регистрация на условиях может включать следующее:

заявитель должен завершить в срок, установленный уполномоченным органом государства-члена, определенную программу исследований по безопасности или эффективности, результаты которой должны позволяют провести повторную оценку соотношения пользы – риск;

рассматриваемый лекарственный препарат может отпускаться только по рецепту и применяется в определенных случаях только под строгим медицинским наблюдением, возможно в больнице, а в случае с радиофармацевтическими средствами под наблюдением специально уполномоченного лица;

ИМП, ОХЛП, регистрационное удостоверение и любая медицинская информация должны содержать обращение, которое привлекает внимание медицинского работника к тому факту, что имеющиеся характеристики рассматриваемого лекарственного препарата являются недостаточными в части подтверждения определенных аспектов эффективности или безопасности лекарственного препарата.

III. Специальные требования к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов

12. Биологические лекарственные препараты

Модуль 3 регистрационного досье вакцин, препаратов крови формируется с учетом особенностей этих лекарственных препаратов, указанных в настоящем разделе.

12.1. Лекарственные препараты, полученные из плазмы

Для лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы крови человека, требования к исходным материалам и сырью, полученным из крови (плазмы) человека, могут заменяться мастер-файлом на плазму, соответствующим настоящей части, в порядке исключения из общих требований к модулю 3 регистрационного досье, представленных в части I настоящих Требований.

12.1.1. Общие принципы формирования регистрационного досье.

В рамках настоящих Требований:

мастер-файл на плазму крови является самостоятельным документом, отдельным от регистрационного досье лекарственного препарата и содержащим все значимые подробные сведения о характеристиках всей плазмы крови человека, использованной в качестве исходного материала и (или) сырья при производстве субфракций или промежуточных фракций, компонентов вспомогательных веществ или активных веществ, являющихся частью лекарственных препаратов или медицинских изделий;

каждый центр или учреждение, фракционирующие (перерабатывающие) плазму человека должны подготовить и поддерживать обновленным состоянии набор подробной значимой информации, указанной в мастер-файле на плазму крови;

мастер-файл на плазму должен представляться заявителем или держателем регистрационного удостоверения в уполномоченный орган государства-члена. Если заявитель или держатель регистрационного удостоверения не является владельцем мастер-файла, матер-файл должен быть доступен заявителю или держателю регистрационного удостоверения для его представления в уполномоченные органы государств-членов. В любом случае заявитель или держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата;

если регистрационное досье относится к компоненту, полученному из плазмы, то для использованной плазмы в качестве исходного материала (сырья) должна быть сделана ссылка на мастер-файл владельца.

12.1.2. Дополнительные требования к содержанию материалов регистрационного досье.

Мастер-файл владельца должен содержать следующую информацию о плазме, использованной как исходный материал (сырье):

происхождение плазмы:

информация о центрах или учреждениях, в которых проводится сбор крови (плазмы), включая данные об инспекции и представление специального разрешения на ведение данного вида деятельности, а также эпидемиологические данные об инфекциях, передающихся через кровь в регионе, где производится заготовка крови (плазмы);

информация о центрах или учреждениях, в которых проводится контроль донаций и пулов плазмы, включая инспекционный и регуляторный статус этих центров или учреждений;

критерии отбора (исключения) доноров крови (плазмы);

описание действующей системы, позволяющей отследить путь каждой донации от учреждения, где собирают кровь (плазму), до готового лекарственного препарата и наоборот;

качество плазмы и ее безопасность:

соответствие качества статьям (монографиям) Фармакопеи Евразийского экономического союза либо при их отсутствии – статьям (монографиям) государственных фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза;

контроль собранной крови (плазмы) и ее пулов на наличие возбудителей инфекций, включая информацию о методах контроля и в случае пулов плазмы – данные валидации использованных методик;

технические характеристики контейнеров для сбора крови и плазмы, включая информацию об использованных растворах антикоагулянтов;

условия хранения и транспортировки плазмы;

процедура хранения любого материала, используемого для производства и (или) период карантина;

характеристика пула плазмы;

описание установленной системы взаимодействия между производителем лекарственного препарата, полученного из плазмы, и (или) центром или учреждением, фракционирующим и (или) перерабатывающим плазму, и центром или учреждением по сбору и контролю крови (плазмы), а также согласованные ими спецификации на плазму.

Мастер-файл на плазму также должен содержать перечень лекарственных препаратов, на которые он распространяется, независимо от того, являются ли эти лекарственные препараты

зарегистрированными, находятся в процессе регистрации или в стадии клинических исследований.

12.1.3. Экспертиза регистрационного досье и выдача заключения.

Для незарегистрированных лекарственных препаратов заявитель должен подать в уполномоченный орган государства-члена полное регистрационное досье лекарственного препарата, которое будет сопровождаться приложением отдельного мастер-файла на плазму, если таковой ранее им не составлялся и не представлялся.

Мастер-файл на плазму подлежит экспертизе в рамках регистрации и экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата. При положительных результатах экспертизы выдается заключение (сертификат, свидетельство) Союза на мастер-файл, которое должно сопровождаться приложением экспертного отчета. Выданное заключение (сертификат, свидетельство) действительно на всей территории Союза.

Мастер-файл на плазму подлежит ежегодному обновлению и повторной экспертизе.

При внесении изменений в мастер-файл на плазму он подлежит экспертизе в соответствии с процедурой внесения изменений.

Выданное заключение (сертификат, свидетельство) Союза принимается уполномоченными органами государств-членов при осуществлении процедур регистрации (подтверждения регистрации, внесения изменений в регистрационное досье) лекарственных препаратов, полученных из плазмы (крови) человека.

12.2. Вакцины

В отношении вакцин для медицинского применения в порядке исключения из общих требований к модулю 3 регистрационного досье

«Активная фармацевтическая субстанция» применяются следующие требования на основании использования системы мастер-файла вакцинного антигена.

Регистрационное досье на вакцину, не являющуюся вакциной для профилактики гриппа человека, должно включать в себя мастер-файл вакцинного антигена для каждого антигена, который является активным веществом этой вакцины.

12.2.1. Общие принципы.

Мастер-файл вакцинного антигена является отдельной частью регистрационного досье на вакцину, которая содержит всю значимую информацию биологического, фармацевтического и химического характера относительно каждого из активных веществ, которые являются частью данного лекарственного препарата. Эта отдельная часть может быть общей для одной или более моновалентных и (или) комбинированных вакцин, представляемых одним и тем же заявителем или держателем регистрационного удостоверения.

Вакцина может содержать один или несколько различных вакцинных антигенов. Количество активных веществ в вакцине соответствует количеству вакцинных антигенов.

Комбинированная (поливалентная) вакцина содержит по крайней мере 2 различных вакцинных антигена, которые предназначены для профилактики одного или нескольких инфекционных заболеваний.

Моновалентная вакцина – это вакцина, которая содержит 1 вакцинный антиген, предназначенный для профилактики 1 инфекционного заболевания.

12.2.2. Дополнительные требования к содержанию материалов регистрационного досье.

Мастер-файл вакцинного антигена должен содержать следующую информацию, извлеченную из соответствующей части (Активная фармацевтическая субстанция) модуля 3 «Качество», как описано в части I настоящего приложения.

Активное вещество

1. Общая информация, включая сведения о соответствии статье (монографии) Фармакопеи Евразийского экономического союза, либо при отсутствии таких статей (монографий) – статьям (монографиям) фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов Союза.

2. Информация о производителе активного вещества: информация о производственном процессе, исходных материалах и сырье, специальных мерах относительно трансмиссивных губчатых энцефалопатий и оценке безопасности посторонних инфекционных агентов, помещениях и оборудовании.

3. Характеристика активного вещества.

4. Контроль качества активного вещества.

5. Стандартные образцы и материалы.

6. Первичная упаковка и укупорочная система активного вещества.

7. Стабильность активного вещества;

в) Экспертиза и выдача заключения.

Для новых вакцин, которые содержат новый вакцинный антиген, заявитель должен подать в уполномоченный орган полное регистрационное досье, включая все мастер-файлы вакцинного антигена на каждый вакцинный антиген, который является частью новой вакцины, если мастер-файл вакцинного антигена на такой вакцинный

антиген отсутствует. При положительных результатах экспертизы выдается заключение (сертификат, свидетельство) Союза на мастер-файл, которое должно сопровождаться экспертным отчетом. Выданное заключение (сертификат, свидетельство) действительно на всей территории Союза.

Указанные требования также применяются к каждой вакцине, которая состоит из новой комбинации вакцинных антигенов, независимо от того, является один или более антигенов частью вакцин, которые уже зарегистрированы в государствах-членах.

При внесении изменений в мастер-файл на вакцинный антиген, мастер-файл подлежит экспертизе в соответствии с процедурой внесения изменений.

Выданное заключение (сертификат, свидетельство) Союза принимается уполномоченными органами при осуществлении процедур регистрации вакцин (подтверждения регистрации, внесения изменений в регистрационное досье).

12.3. Упрощенное регистрационное досье для вакцин с хорошо изученным медицинским применением, производство которых на территориях государств-членов осуществлялось до 2 000 года

Для вакцин, вакцинный антиген которых хорошо изучен в медицинском применении, с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, производство которых на территориях государств-членов осуществлялось до 2 000 года, применяются следующие правила.

Заявитель должен оформлять модуль 3 регистрационного досье в соответствии с положениями части I и раздела 12.2 части II настоящего приложения.

В модулях 4 и 5 регистрационного досье вместо отчетов о доклиническом и клиническом изучении представляется научная обзорная библиография, в которой необходимо указывать доклинические и клинические характеристики вакцины.

13. Радиофармацевтические препараты и прекурсоры

Регистрационное досье на регистрацию радиофармацевтических препаратов и их прекурсоров представляется в соответствии с требованиями настоящего раздела.

13.1. Радиофармацевтические препараты

13.1.1. Модуль 3.

В радиофармацевтическом наборе, который снабжается радиоактивной меткой после поставки производителем, «активное вещество» означает часть набора, предназначенную для переноса или связывания радионуклида. Описание метода производства радиофармацевтического набора должно включать в себя подробные данные по производству набора и данные рекомендуемой окончательной обработки для производства радиоактивного лекарственного препарата. Требуемые спецификации радионуклида должны описываться в соответствии с общей или частной статьей (монографией) Фармакопеи Евразийского экономического союза (при наличии статьи (монографии)) либо при отсутствии таких статей (монографий) – в соответствии со статьями (монографиями) фармакопей государств-членов или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов Союза.

Следует описать все соединения, необходимые для введения радиоактивной метки, а также структуры соединений с радиоактивной меткой.

Необходимо проанализировать ядерные реакции радионуклидов.

Материнский и дочерний радионуклиды генератора считаются активными веществами.

Необходимо представить сведения о природе радионуклида, подлинности изотопа, возможных примесях, носителе, применении и специфической активности.

Исходные материалы включают в себя целевые материалы для облучения.

Необходимо рассмотреть химическую (радиохимическую) чистоту и ее связь с биораспределением.

Необходимо описывать радионуклидную чистоту, радиохимическую чистоту и специфическую активность.

Для генераторов требуются подробные данные испытаний материнских и дочерних радионуклидов. Для генераторов-элюатов необходимо представить результаты испытаний материнских радионуклидов и других компонентов системы генератора.

Содержание активных веществ должно выражаться на основании массы активной части молекулы только к радиофармацевтическим наборам. Для радионуклидов радиоактивность необходимо выражать в беккерелях с указанием даты и при необходимости времени и часового пояса. Необходимо указывать тип радиоактивности.

Спецификации лекарственного препарата, являющегося радиофармацевтическим набором, должны включать в себя результаты испытаний свойств препарата после введения радиоактивной метки. Необходимо включать соответствующий контроль на радиохимическую

и радионуклидную чистоту соединения с радиоактивной меткой. Любой материал, необходимый для введения радиоактивной метки, подлежит установлению подлинности и количественному определению.

Необходимо представлять информацию о стабильности для изотопных генераторов, изотопных наборов и лекарственных препаратов с радиоактивной меткой. Необходимо указывать стабильность при использовании радиофармацевтических лекарственных препаратов в контейнерах для многократного использования.

13.1.2. Модуль 4.

Токсичность может быть связана с дозой излучения. В диагностике токсичность – это нежелательное последствие применения радиофармацевтических лекарственных препаратов; в терапии – это желаемое свойство, поэтому при оценке безопасности и эффективности радиофармацевтических препаратов необходимо указывать требования к лекарственным препаратам и аспекты радиационной дозиметрии. Необходимо документировать действие излучения на орган (ткань) человека. Показатель поглощенной дозы излучения необходимо рассчитывать с указанием системы использованных международно признанных единиц измерения при определенном пути введения.

13.1.3. Модуль 5.

При необходимости представляются результаты клинических испытаний. Отсутствие результатов клинических испытаний обосновывается в клинических обзорах (модуль 2 регистрационного досье).

13.2. Радиофармацевтические прекурсоры, используемые для введения радиоактивных меток.

В случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного только для введения радиоактивных меток, прежде всего необходимо представить информацию о возможных последствиях недостаточной эффективности введения радиоактивных меток или диссоциации *in vivo* конъюгата с радиоактивной меткой, то есть вопросы, связанные с действием, которое оказывает на пациентов свободный радионуклид. В дополнение также необходимо представить соответствующую информацию относительно факторов риска, то есть о радиоактивном воздействии на персонал больницы и окружающую среду.

В частности необходимо представить следующую информацию:

13.2.1. Модуль 3.

Требования к содержанию модуля 3 регистрационного досье, указанные в разделе 3 части I настоящего приложения, должны применяться при регистрации радиофармацевтических прекурсоров в части подпунктов «а» – «и» при необходимости.

13.2.2. Модуль 4.

Относительно токсичности при однократном и многократном введении необходимо представить результаты доклинических исследований, проведенные в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики, утверждаемыми Комиссией. Исследования на мутагенность радионуклидов не считаются применимыми в указанном случае.

Необходимо представить информацию о химической токсичности и распределения «холодного» нуклида (не содержащего радиоактивных веществ).

13.2.3. Модуль 5.

Клиническая информация, полученная в ходе клинических исследований с использованием прекурсора самого по себе, не

считается значимой в случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного исключительно для введения радиоактивной метки.

Необходимо представить информацию, подтверждающую клиническую эффективность радиофармацевтического прекурсора при присоединении к молекулам соответствующего носителя.

14. Гомеопатические лекарственные препараты

14.1. Модуль 3.

Терминология.

Научное название на латинском языке гомеопатической фармацевтической субстанции, описанной в регистрационном досье, должно соответствовать научному названию на латинском языке монографии Фармакопеи Евразийского экономического союза (при наличии), или гомеопатической фармакопеи государств-членов Союза, или гомеопатической фармакопеи Германии, фармакопеи Франции и Европейской фармакопеи.

Контроль исходных материалов.

В материалах регистрационного досье должны быть приведены документы, подтверждающие соответствие качества всех компонентов препарата, включая гомеопатическую фармацевтическую субстанцию и вспомогательные вещества, требованиям приведенных в разделе «Состав» ссылок на монографии или нормативную документацию. Для гомеопатической фармацевтической субстанции – это монографии Фармакопеи Евразийского экономического союза (при наличии) или фармакопей государств-членов, или монографии гомеопатической фармакопеи Германии, или монографии Франции, или Европейской фармакопеи; для вспомогательных компонентов – нормативная документация или монографии указанных фармакопей.

Основные требования по качеству должны применяться не только ко всем исходным материалам и сырью, но и к промежуточным продуктам (разведениям субстанции) до конечного разведения, которое вводится в лекарственный препарат. В случае использования гомеопатической фармацевтической субстанции, содержащей сильнодействующее или ядовитое действующее вещество, содержание такого действующего вещества должно быть определено подходящим методом и соответствующим образом регламентировано (например, двусторонним нормированием содержания такого действующего вещества или испытанием четвертого десятичного разведения). Как правило, разведение выше D4 десятичной шкалы и разведения сотенной шкалы не позволяют провести такую оценку.

В случае если для производства гомеопатического лекарственного препарата используется разведение гомеопатической фармацевтической субстанции, их получают в соответствии с методами и способами, описанными в соответствующей монографии Фармакопеи Евразийского экономического союза (при наличии), или в монографии фармакопей государств-членов, или монографии гомеопатической фармакопеи Германии, монографии Франции или Европейской фармакопеи, и указывают шкалу и степень разведения.

Контрольные испытания лекарственного препарата.

К гомеопатическим лекарственным препаратам должны применяться основные требования по качеству. При наличии отклонений от основных требований по качеству заявителю необходимо их обосновать.

В случае если для производства гомеопатического лекарственного препарата используется гомеопатическая фармацевтическая субстанция, содержащая сильнодействующее или ядовитое действующее вещество,

должны проводиться испытания с целью установления подлинности и количественного определения указанных веществ в гомеопатическом лекарственном препарате (при необходимости).

При наличии обоснования о невозможности количественного определения и (или) идентификации всех токсикологически значимых компонентов (например, из-за степени разведения в лекарственном препарате), качество необходимо подтвердить полной валидацией производственного процесса и процесса разведения.

В случае если для производства гомеопатического лекарственного препарата используется гомеопатическая фармацевтическая субстанция, не содержащая сильнодействующего или ядовитого действующего вещества, должны проводиться испытания с целью установления подлинности и количественного определения веществ согласно монографиям на гомеопатические фармацевтические субстанции конкретного наименования (при необходимости).

Испытания на стабильность.

Необходимо подтвердить стабильность лекарственного препарата. Данные испытаний стабильности исходного гомеопатического материала, как правило, действительны для разведений и тритураций, приготовленных из данного материала. Если количественное определение или идентификация активного вещества невозможны из-за степени разведения, могут рассматриваться данные испытаний стабильности лекарственной формы.

14.2. Модуль 4.

Данные доклинических исследований токсичности.

Отсутствие любой информации необходимо обосновать, например, обосновать, как может быть подтвержден допустимый уровень безопасности при отсутствии некоторых исследований.

Для новых гомеопатических лекарственных средств (матричных настоек, тритураций и других компонентов), не указанных в фармакопеях и монографиях: обязательно представляются данные токсикологических исследований, обоснование подбора различных дозировок и последующие данные клинического исследования.

14.3. Модуль 5.

Данные клинических исследований, применения в пострегистрационный период (при наличии).

Отсутствие любой информации необходимо обосновать, например, обосновать, как может быть подтвержден допустимый профиль эффективности и безопасности при отсутствии некоторых исследований.

Для гомеопатических лекарственных средств (матричных настоек, тритураций и других компонентов), не упоминаемых в фармакопеях и монографиях, обязательно представляются данные клинических исследований (в соответствии с требованиями настоящего приложения) и обоснование подбора различных дозировок.

Для гомеопатических лекарственных средств, имеющих многолетний опыт применения и включенных в фармакопеи, представляется обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности гомеопатического лекарственного препарата в заявляемой области применения.

В общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата включается указание: «гомеопатический лекарственный препарат».

14.4. Упрощенное регистрационное досье для гомеопатических лекарственных препаратов.

Для регистрации гомеопатических лекарственных препаратов, предоставляется упрощенное регистрационное досье при соблюдении следующих условий:

лекарственный препарат предназначен для приема внутрь или наружного, местного, ингаляционного применения;

на упаковке лекарственного препарата, ОХЛП или ИМП не приведено конкретное терапевтическое показание к применению;

степень разведения является достаточной для того, чтобы гарантировать безопасность лекарственного препарата, в частности лекарственный препарат содержит не более 1/10 000 частей гомеопатической субстанции (настойки матричной гомеопатической) или содержит не более 1/100 минимальной дозы, применяемой в аллопатии, в отношении действующих веществ, наличие которых в лекарственном препарате требует отпуска по рецепту.

Доказательства терапевтической эффективности для указанных гомеопатических лекарственных препаратов не требуются. Категория отпуска таких гомеопатических лекарственных препаратов устанавливается во время регистрации.

Заявка на проведение специальной, упрощенной процедуры регистрации может охватывать серию лекарственных препаратов, полученных из одной и той же гомеопатической фармацевтической субстанции или нескольких гомеопатических фармацевтических субстанций, объединенных природой происхождения (например, животного, минерального или растительного происхождения).

Для того чтобы подтвердить фармацевтическое качество и однородность препарата от серии к серии, заявка сопровождается регистрационным досье со следующими документами:

указанное в фармакопее научное название на латинском языке гомеопатической фармацевтической субстанции с указанием шкалы и степени разведения, данные о путях введения, лекарственных формах и степени разведения, подлежащих регистрации;

один или более макетов потребительской и первичной упаковки, а также общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш) гомеопатических лекарственных препаратов, заявляемых на процедуру упрощенной регистрации;

досье с описанием способа получения и контроля гомеопатической фармацевтической субстанции, сырья или видов сырья, обоснование гомеопатического использования на основании соответствующей библиографии;

описание производства и контроля для каждой лекарственной формы, описание шкалы, способа разведения (потенцирования);

лицензия на производство лекарственных препаратов и документ, подтверждающий соответствие правилам надлежащей производственной практики Союза;

копии свидетельств о регистрации лекарственного препарата по упрощенной процедуре, полученных в других странах;

данные о стабильности гомеопатического лекарственного препарата.

15. Лекарственный растительный препарат

Регистрационное досье для регистрации лекарственных растительных препаратов представляется в соответствии с требованиями данного раздела.

15.1. Модуль 3.

При регистрации лекарственных растительных препаратов должны применяться требования к модулю 3, указанные в разделе 3 части I настоящего приложения, включая необходимость соответствия фармакопейным статьям (монографиям) Фармакопеи Евразийского экономического союза или фармакопеям государств-членов. Необходимо учитывать имеющиеся научные сведения на дату подачи заявки.

15.1.1. Субстанции растительного происхождения.

В рамках настоящего приложения понятие «фармацевтическая субстанция растительного происхождения» является общим, объединяя понятия «лекарственное растительное сырье» и «продукт из лекарственного растительного сырья».

Для фармацевтической субстанции растительного происхождения, полученной после измельчения лекарственного растительного сырья, необходимо указывать биномиальное научное название производящего растения: родовое и видовое, разновидность и автора на латинском языке, хемотип (при необходимости), источник происхождения (дикорастущее или культивируемое), морфологическую группу производящего растения, название (определение) субстанции растительного происхождения.

Для фармацевтической субстанции растительного происхождения, полученной после обработки лекарственного растительного сырья различными способами (экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование, ферментация и др.), необходимо указывать биномиальное научное название производящего растения: родовое и видовое, разновидность и автора на латинском языке, хемотип (при необходимости), источник происхождения (дикорастущее или культивируемое), морфологическую группу

производящего растения, название (определение) субстанции растительного происхождения.

Раздел «Структура» для фармацевтической субстанции растительного происхождения, полученной после измельчения лекарственного растительного сырья, включает в себя указание его категории (цельное, измельченное, порошок), для фармацевтической субстанции растительного происхождения, полученной после обработки лекарственного растительного сырья различными способами (экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование, ферментация и др.) – указание агрегатного (физического) состояния (например, экстракт сухой, густой, жидкий), а также описание компонентов с известным терапевтическим действием или маркеры (молекулярная формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную пространственную структуру, молекулярную формулу и относительную молекулярную массу) и другие компоненты.

Раздел о производителе лекарственного растительного сырья, должен содержать следующие сведения: наименование, адрес и ответственность каждого поставщика, каждый производственный участок или лаборатория, задействованные в заготовке (производстве) и контроле качества лекарственного растительного сырья.

Раздел о производителе продукта из лекарственного растительного сырья должен содержать следующие сведения: наименование, адрес и ответственность каждого поставщика, каждый производственный участок или лаборатория, задействованные в производстве и контроле качества продукта из лекарственного растительного сырья.

Раздел «Описание производственного процесса и его контроля» для лекарственного растительного сырья должен содержать сведения о

процессе заготовки дикорастущего или культивируемого лекарственного растительного сырья (географический источник лекарственного растения, описание процесса культивирования) и способы его дальнейшей обработки (сбора, высушивания) и условий хранения. Для продукта из лекарственного растительного сырья необходимо представить сведения о производственном процессе получения продукта, включая описание обработки, растворителей и реагентов, стадий очистки и стандартизации (при необходимости).

В отношении разработки производственного процесса необходимо представить резюме, в котором описывается разработка растительной субстанции. В отношении разработки производственного процесса продукта из лекарственного растительного сырья необходимо представить резюме, в котором описывается разработка продукта, учитывая предполагаемый путь введения лекарственного растительного препарата и его медицинское применение. Необходимо рассмотреть результаты сравнительного фито-химического анализа лекарственного растительного сырья и продукта из лекарственного растительного сырья с использованием библиографических данных (при необходимости).

При описании структуры и других характеристик растительного лекарственного сырья необходимо представить сведения о ботанической, макроскопической, микроскопической и фитохимической характеристиках и биологической активности (при необходимости).

При описании состава и других характеристик продукта из растительного лекарственного сырья необходимо представить сведения о фито- и физико-химических характеристиках и биологической активности продуктов растительного происхождения (при необходимости).

Следует представить спецификации для растительного лекарственного сырья и продуктов из растительного лекарственного сырья (при необходимости).

Необходимо указать используемые аналитические методики для испытаний фармацевтической субстанции растительного происхождения, представить отчеты по их валидации (если они не являются фармакопейными), включая экспериментальные данные для аналитических методик, используемых для испытаний.

Данные анализа серий необходимо представить как описание серий и результатов анализов серий для субстанции растительного происхождения, включая такие данные для фармакопейных субстанций.

При необходимости следует представить обоснование спецификаций субстанции растительного происхождения.

Следует представить информацию о стандартных образцах и материалах, используемых для испытаний субстанции растительного происхождения.

Если монография на субстанцию растительного происхождения включена в Европейскую Фармакопею, заявитель может представить сертификат соответствия, выдаваемый Европейским директором по качеству лекарственных средств (при наличии).

15.1.2. Лекарственные растительные препараты.

Относительно разработки состава необходимо представить резюме, в котором описана разработка лекарственного растительного препарата, учитывая предполагаемый путь введения и использование. Необходимо проанализировать данные по фитохимическому составу заявленного лекарственного растительного препарата и данные, приведенные в библиографических научных источниках.

Раздел «Описание производственного процесса и его контроля» для лекарственного растительного препарата должен содержать сведения о производственном процессе получения препарата, включая описание обработки, растворителей и реагентов, вспомогательных веществ, стадий очистки и стандартизации (при необходимости).

15.1.3. Модули 4 и 5.

Результаты доклинических (токсикологических и фармакологических) и клинических исследований.

В случае комбинированных растительных препаратов (включая комбинации с витаминами и (или) минералами), если отдельные компоненты комбинации изучены недостаточно, должны быть представлены данные по каждому отдельному компоненту комбинации.

15.2. Упрощенное регистрационное досье лекарственных растительных препаратов.

Упрощенное регистрационное досье на регистрацию лекарственных растительных препаратов представляется для лекарственных растительных препаратов в лекарственных формах настойки, экстракты и др., а также для измельченных или порошкообразных, резано-прессованных частей растения и других препаратов при соблюдении следующих требований:

показания к применению соответствуют общеизвестным свойствам и составу лекарственного растения и предназначены для применения без контроля со стороны врача в целях профилактики или лечения;

при определенных общей характеристикой лекарственного препарата способах применения и дозах;

предназначены для приема внутрь, наружного, местного и (или) ингаляционного применения;

безопасность применения лекарственного растительного препарата основывается на длительном опыте (не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения лекарственного растительного препарата не менее, чем в 3-х государствах-членах);

маркировка и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш) лекарственного растительного препарата должны содержать указания о том, что:

препарат представляет собой лекарственный растительный препарат для применения по указанному назначению, основывающегося на опыте продолжительного применения;

потребитель должен проконсультироваться у врача или квалифицированного медицинского специалиста, если при применении лекарственного средства сохраняются симптомы или наблюдаются нежелательные реакции, не указанные в инструкции по медицинскому применению (листке-вкладыше).

При наличии в составе лекарственного растительного препарата витаминов или минералов упрощенная процедура регистрации проводится при условии, что представлены обоснованные данные, доказывающие, что действие витаминов или минералов является вспомогательным действием растительных активных ингредиентов в отношении заявленных показаний к применению.

15.2.1. Модуль 2.

Библиографические данные или заключение специалиста, подготовившего разделы 2.4 и 2.5 модуля, о том, что рассматриваемый лекарственный растительный препарат или соответствующий препарат использовался не менее 10 лет с даты первого систематического и

документированного применения лекарственного растительного препарата во всех государствах-членах.

15.2.2. Перечень документов упрощенного регистрационного досье.

Для того чтобы подтвердить фармацевтическое качество и однородность препарата от серии к серии, заявление сопровождается регистрационным досье, состоящим из модулей 1 – 3 в соответствии с приложением № 4 к правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемым Комиссией. Модули 4 и 5 регистрационного досье формируются из копий библиографических источников и данных на которых основаны подготовленные специалистом обзоры в разделах 2.4 и 2.5 модуля 2 регистрационного досье.

16. Орфанные препараты

(препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний)

В случае орфанных препаратов могут применяться основные положения части II (исключительные обстоятельства). Заявитель должен обосновать в доклинических и клинических резюме причины, по которым невозможно представить полную информацию, и представить обоснование соотношения пользы и риска для рассматриваемых орфанных препаратов.

IV. Высокотехнологические лекарственные препараты

17.1. Введение.

Для регистрационных досье высокотехнологических лекарственных препаратов необходимо соблюдать требования к

формату (модули 1 – 5 регистрационного досье), описанные в части I настоящего приложения.

Технические требования к модулям 3 – 5 необходимо применять к высокотехнологичным биологическим лекарственным препаратам, как описано в части I настоящего приложения. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам, описанные в разделах 17.3, 17.4 и 17.5 настоящей части, объясняют, как требования части I настоящего приложения применяются к высокотехнологическим лекарственным препаратам.

Ввиду специфической природы высокотехнологических лекарственных препаратов может применяться подход, основанный на анализе риска для определения объема необходимых сведений и требований к качеству, доклиническому и клиническому изучению, для их включения в регистрационное досье в соответствии с применимыми руководствами Союза или при их отсутствии – в соответствии с руководствами государств-членов.

Анализ рисков может включать в себя всю разработку. Факторы риска, которые могут рассматриваться, включают в себя: происхождение клеток (аутологичные, аллогенные, ксеногенные), способность к пролиферации и (или) дифференцировке, способность вызывать иммунный ответ, манипуляции с клетками, комбинация клеток с биоактивными молекулами или медицинскими изделиями, природа генотерапевтического лекарственного препарата, способность к репликации вирусов или размножению микроорганизмов, используемых *in vivo*, степень интеграции последовательностей нуклеиновых кислот или генов в геном, продолжительность функционирования (существования), риск онкогенности и способ введения или использования.

Неклинические и клинические данные или опыт с другими связанными высокотехнологическими лекарственными препаратами могут также рассматриваться при анализе рисков.

Любое отклонение от требований настоящего приложения должно быть научно обосновано в модуле 2 регистрационного досье. Если проводится анализ рисков, он должен описываться в модуле 2 регистрационного досье. В этом случае необходимо рассмотреть используемую методологию, характер выявленных рисков и влияние результатов подхода, основанного на анализе рисков, на программу разработки и оценки лекарственного препарата. Также необходимо описать любые отклонения от требований настоящего приложения, обусловленные результатами анализа рисков.

17.2. Определения.

17.2.1. Генотерапевтические лекарственные препараты.

Генотерапевтический лекарственный препарат – это биологический лекарственный препарат:

содержащий активное вещество, содержащее рекомбинантную нуклеиновую кислоту или состоящее из нее, используемую или вводимую человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности;

терапевтический, профилактический или диагностический эффекты которого напрямую обусловлены последовательностью рекомбинантной нуклеиновой кислоты, которую он содержит, или с продуктом генетической экспрессии этой последовательности.

Генотерапевтические лекарственные препараты не включают в себя вакцины против инфекционных заболеваний.

17.2.2. Лекарственные препараты на основе соматических клеток.

Лекарственный препарат на основе соматических клеток – это биологический лекарственный препарат:

содержащий или состоящий из клеток или тканей, которые подвергались существенным манипуляциям таким образом, что их биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, значимые для клинического использования, были изменены; или состоящий из клеток или тканей, которые не предназначены для применения с целью осуществления одних и тех же основных функций у реципиента и донора. Не рассматриваются в качестве существенных манипуляций: разрезание, измельчение, придание формы, центрифугирование, обработка растворами антибиотиков или антисептиков, стерилизация, облучение, разделение клеток, их концентрирование или очистка, фильтрование, лиофилизация, замораживание, криоконсервация, витрификация, в частности, не рассматриваются как существенные манипуляции.

применяемый у человека с целью лечения, профилактики или диагностики заболевания посредством фармакологического, иммунологического или метаболического действия входящих в его состав клеток или тканей.

17.3. Специальные требования к модулю 3 регистрационного досье.

17.3.1. Специальные требования для всех высокотехнологических лекарственных препаратов.

Необходимо представить описание системы прослеживаемости, которую заявитель обязуется установить и поддерживать, чтобы проследить источники получения (происхождения), производство, упаковку, хранение, транспортировку и доставку в медицинскую организацию отдельного лекарственного препарата и его исходных

материалов и сырья, включая все вещества, контактировавшие с содержащимися в нем клетками или тканями.

Система прослеживаемости должна дополнять требования к системам прослеживаемости государств-членов относительно клеток и тканей человека и согласовываться с ними.

17.3.2. Специальные требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам.

17.3.2.1. Введение: лекарственный препарат, активное вещество и исходные материалы.

17.3.2.1.1. Генотерапевтические лекарственные препараты, содержащие последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус.

Лекарственный препарат должен состоять из последовательности нуклеиновой кислоты, генетически модифицированного микроорганизма или вируса и быть упакован в первичную упаковку для медицинского использования. Лекарственный препарат может комбинироваться с медицинским изделием.

Активное вещество должно состоять из последовательности нуклеиновой кислоты или генетически модифицированного микроорганизма или вируса.

17.3.2.1.2. Генотерапевтические лекарственные препараты, содержащие генетически модифицированные клетки.

Лекарственный препарат должен состоять из генетически модифицированных клеток и быть упакован в первичную упаковку для медицинского использования. Лекарственный препарат может комбинироваться с медицинским изделием.

Активное вещество должно состоять из клеток, генетически модифицированных одним из продуктов, указанных в разделе 17.3.2.1.1.

17.3.2.1.3. Для продуктов, состоящих из вирусов или вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, из которых получают вирусный вектор: главный банк (посевной материал) вирусного или плазмидного вектора, использующийся для трансфекции клеток-реципиентов (пакующих клеток), и главный банк линии клеток-реципиентов (клеточной пакующей линии).

17.3.2.1.4. Для продуктов, состоящих из плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированного организма, отличных от вирусов и вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для получения клеток-продуцентов: плазмиды, бактериальные клетки-хозяева и главный банк рекомбинантных микробных клеток.

17.3.2.1.5. Для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для получения вектора, вектор и клетки человека и животных. Принципы надлежащей производственной практики должны применяться начиная с системы банков, используемой для производства вектора, и далее до готового продукта.

17.3.2.2. Специальные требования.

В дополнение к требованиям, указанным в разделах 3.2.1 и 3.2.2 части I настоящего приложения, должны применяться следующие требования:

а) информацию необходимо представить по всем исходным материалам, используемым для производства активного вещества, включая продукты, необходимые для генетической модификации клеток человека и животных и последующего культивирования и

консервирования генетически модифицированных клеток (при необходимости), учитывая возможное отсутствие этапов очистки;

б) для продуктов, содержащих микроорганизмы (в том числе вирусы), необходимо представить данные о генетической модификации, секвенировании, аттенуации микроорганизмов, тропизме для определенных типов тканей и клеток, зависимости свойств микроорганизмов от клеточного цикла, патогенности и характеристиках родительского штамма;

в) необходимо описать в соответствующих разделах регистрационного досье производственные и родственные примеси и в особенности контаминирующие агенты в виде способных к репликации вирусов, если вектор должен быть неспособен к репликации;

г) для плазмид необходимо проводить количественное определение различных форм плазмид на протяжении срока годности продукта;

д) для генетически модифицированных клеток необходимо проводить тестирование характеристик клеток до и после генетической модификации, а также до и после какой-либо последующей процедуры заморозки (хранения).

Для генетически модифицированных клеток в дополнение к определенным требованиям к генотерапевтическим лекарственным препаратам следует применять требования по качеству для лекарственных препаратов на основе соматических клеток и препаратов тканевой инженерии в соответствии с разделом 17.3.3 настоящих Требований.

17.3.3. Специальные требования к соматотерапевтическим лекарственным препаратам и препаратам тканевой инженерии.

17.3.3.1. Введение: лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция и исходные материалы (вещества).

Лекарственный препарат должен состоять из фармацевтической субстанции, заключенной в первичную упаковку с целью предлагаемого медицинского применения и в его окончательной комбинации, если это комбинированный высокотехнологичный лекарственный препарат.

Фармацевтическая субстанция должна состоять из клеток (тканей), подвергнутых инженерии.

Дополнительные вещества (например, каркасы, матрицы, изделия, биоматериалы, биомолекулы и др.), которые комбинируются с подвергнутыми обработке клетками, вместе с которыми они образуют единое целое, являются исходными материалами, даже если не имеют биологического происхождения.

Материалы, использованные в производстве фармацевтической субстанции (например, питательная среда, факторы роста), которые не предназначены для включения в качестве компонента фармацевтической субстанции, являются сырьем.

17.3.3.2. Специальные требования.

В дополнение к требованиям, указанным в разделах 3.2.1 и 3.2.2 части I настоящего приложения, применяются следующие требования:

17.3.3.2.1. Исходные материалы.

Необходимо представить резюме о получении, заготовке и испытании тканей и клеток человека, использованных в качестве исходных материалов. Необходимо представить обоснование, если в качестве исходных материалов использовались нездоровые клетки или ткани (например, раковые).

Если популяции аллогенных клеток подверглись объединению, необходимо описать стратегию объединения и принять меры, обеспечивающие отслеживание.

При валидации процесса производства, описании свойств фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, аналитических методик, использованных в разработке, составлении спецификаций и определении стабильности, необходимо учитывать потенциальную вариабельность, обусловленную использованием тканей и клеток человека или животных.

В отношении ксеногенных клеточных лекарственных препаратов необходимо представить сведения об источнике животных (например, географическое происхождение, животноводческое хозяйство, возраст), особых критериях приемлемости, мерах по предотвращению и наблюдению за инфекциями у животных-доноров, испытания животных на инфекционные агенты, включая вертикально передаваемые микроорганизмы и вирусы, и подтверждения пригодности условий содержания животных.

В отношении клеточных лекарственных препаратов, полученных из генетически модифицированных животных, необходимо описать особые свойства клеток, обусловленные их генетической модификацией. Необходимо представить подробное описание метода создания и описания свойства трансгенных животных.

В отношении генетически модифицированных клеток необходимо также учитывать требования, указанные в разделе 17.3.2 настоящего приложения.

Необходимо описать и обосновать условия испытания всех дополнительных веществ (каркасы, матрицы, изделия, биоматериалы,

биомолекулы и др.), которые комбинировались с клетками, подвергнутыми инженерии.

В отношении каркасов, матриц и изделий, подпадающих под определение медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия, необходимо представить сведения, указанные в разделе 17.3.4 настоящего приложения, требуемые для экспертизы комбинированных лекарственных препаратов для передовой терапии.

17.3.3.2.2. Производственный процесс

В целях обеспечения однородности серий и процесса производства, функциональной целостности клеток в ходе производства и транспортировки (вплоть до момента применения или введения) и надлежащего состояния дифференцировки необходимо валидировать процесс производства.

Если клетки напрямую выращены внутри или на матрице, каркасе или изделии, необходимо представить сведения о валидации процесса получения клеточной культуры с точки зрения роста клеток, функции и целостности такой комбинации.

17.3.3.2.3. Стратегия описания свойств и контроля качества.

Необходимо представить соответствующие сведения об описании свойств популяции клеток или смеси клеток с точки зрения их подлинности, чистоты (например, наличие посторонних микробных агентов или клеточных контаминантов), жизнеспособности, активности, кариологии, туморогенности и пригодности для предлагаемого медицинского применения. Необходимо подтвердить генетическую стабильность клеток.

Необходимо представить качественные и по возможности количественные сведения о производственных и родственных примесях, а также сведения обо всех материалах, которые могут привести к образованию продуктов деградации в ходе производства. Необходимо обосновать степень изучения примесей.

Необходимо представить обоснование, что определенные испытания выпускающего контроля качества с фармацевтической субстанцией или лекарственным препаратом провести невозможно, но такое возможно с ключевыми промежуточными продуктами и (или) в рамках внутрипроизводственного контроля.

Если в качестве компонентов клеточных лекарственных препаратов содержатся биологически активные молекулы (например, факторы роста, цитокины), необходимо описать их влияние и взаимодействие с другими компонентами фармацевтической субстанции.

Если трехмерная структура является частью предполагаемой функции, частью описания свойств таких клеточных лекарственных препаратов должны стать состояние дифференцировки, структурная и функциональная организация клеток и образующийся внеклеточный матрикс (при необходимости). При необходимости описания физико-химических свойств должны дополнять доклинические исследования.

17.3.3.2.4. Вспомогательные вещества.

В отношении вспомогательных веществ, использованных в соматотерапевтических лекарственных препаратах и препаратах тканевой инженерии (например, компоненты среды переноса), применяются требования к новым вспомогательным веществам,

указанным в части I настоящего приложения, если данные о взаимодействии между клетками или тканями и вспомогательными веществами отсутствуют.

17.3.3.2.5. Исследования по разработке.

При описании программы разработки необходимо представить обоснование выбора материалов и процессов. В частности необходимо проанализировать целостность популяции клеток в готовом лекарственном препарате.

17.3.3.2.6. Стандартные материалы.

Необходимо документировать и описать свойства стандартных образцов, значимых и специфичных для фармацевтической субстанции и (или) готового лекарственного препарата.

17.3.4. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам, содержащим медицинские изделия.

17.3.4.1. Высокотехнологические лекарственные препараты, содержащие медицинские изделия.

Необходимо представить описание физических свойств и действие лекарственного препарата, а также описание методов его конструирования.

Необходимо описать взаимодействие и совместимость между генами, клетками (тканями) – с одной стороны и структурными компонентами – с другой.

17.3.4.2. Комбинированные высокотехнологические лекарственные препараты.

Под «комбинированным высокотехнологичным лекарственным препаратом» понимается высокотехнологичный лекарственный препарат, удовлетворяющий следующим условиям:

он должен включать в себя в качестве составной части препарата одно или более медицинских изделий в определении законодательства Союза о медицинских изделиях или одно или более активных имплантируемых медицинских изделий в определении законодательства Союза о медицинских изделиях;

его клеточная или тканевая часть должна содержать жизнеспособные клетки или ткани;

его клеточная или тканевая часть, содержащая нежизнеспособные клетки или ткани, должна в организме человека обладать способностью оказывать действие, которое можно рассматривать в качестве первичного по отношению к упомянутым изделиям.

К клеточной или тканевой части комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата предъявляются специальные требования к соматотерапевтическим лекарственным препаратам и препаратам тканевой инженерии, указанные в разделе 17.3.3 настоящего приложения, если клетки подвергались генетической модификации, предъявляются специальные требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам, указанные в разделе 17.3.2. настоящих Требований.

Медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие может являться составной частью фармацевтической субстанции. Если медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие объединяется с клетками в ходе производства,

применения или введения лекарственного препарата, оно признается составной частью готового лекарственного препарата.

Необходимо представить сведения, затрагивающие медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие (являющиеся составной частью фармацевтической субстанции или лекарственного препарата), необходимые для экспертизы комбинированных высокотехнологичных лекарственных препаратов. К таким сведениям относятся:

сведения о выборе и предполагаемой функции медицинского изделия или имплантируемого медицинского изделия и подтверждение совместимости изделия с другими компонентами препарата;

подтверждение соответствия медицинского изделия ключевым требованиям, установленным законодательством Союза о медицинских изделиях, или соответствия активного имплантируемого изделия ключевым требованиям, установленным актами, входящими в право Союза в сфере обращения медицинских изделий;

подтверждение соответствия медицинского изделия или имплантируемого медицинского изделия требованиям о трансмиссивных губчатых энцефалопатиях (при необходимости);

результаты любой оценки медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия уполномоченным органом (организацией) в соответствии с актами, входящими в право Союза в сфере обращения медицинских изделий (при необходимости).

Уведомленное лицо, проведшее оценку, упомянутую в пункте «г» настоящего раздела, должно по запросу уполномоченного органа, осуществляющего экспертизу заявления, представить все сведения,

относящиеся к результатам оценки в соответствии с актами, входящими в право Союза в сфере обращения медицинских изделий. К ним могут относиться сведения и документы, содержащиеся в оценке соответствия рассматриваемого заявления, в целях изучения комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата как единого целого (при необходимости).

17.4. Специальные требования к модулю 4 регистрационного досье.

17.4.1. Специальные требования для высокотехнологических лекарственных препаратов.

Ввиду уникальных и разнообразных структурных и биологических свойств высокотехнологичных лекарственных препаратов, требования к модулю 4 регистрационного досье, указанные в разделе 4 части I настоящего приложения, не всегда применимы к фармакологическим и токсикологическим исследованиям лекарственных препаратов. Технические требования разделов 17.4.1 – 17.4.3 настоящего приложения разъясняют, как выполнить требования части I настоящего приложения в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов. В соответствующих случаях, принимая во внимание особенности высокотехнологичных лекарственных препаратов, устанавливаются дополнительные требования к ним.

В доклиническом обзоре необходимо представить научное обоснование и анализ доклинической разработки и критериев выбора релевантных видов животных и моделей (*in vitro* и *in vivo*). Выбранные животные модели могут представлять собой иммунокомпromетированных, нокаутных, гуманизированных или

трансгенных животных. Необходимо рассмотреть возможность использования гомологичных моделей (например, анализ клеток мышцы у мышей) или моделей, имитирующих заболевание, в частности при исследованиях иммуногенности и иммунотоксичности.

В дополнение к требованиям части I настоящего приложения необходимо представить данные о безопасности, пригодности и биосовместимости всех структурных компонентов (например, матриц, каркасов и изделий) и любых дополнительных веществ (например, клеточных продуктов, биомолекул, биоматериалов и химических веществ), содержащихся в лекарственном препарате. Необходимо учитывать их физические, механические, химические и биологические свойства.

17.4.2. Особые требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам.

Для определения объема и видов доклинических исследований, необходимых для надлежащего описания доклинической безопасности, следует учитывать дизайн и вид генотерапевтического лекарственного препарата.

17.4.2.1. Фармакология.

Необходимо представить результаты исследований *in vitro* и *in vivo* эффектов, относящихся к заявленному показанию (то есть фармакодинамические исследования механизма действия), в которых использовались модели и подходящие виды животных, приспособленные для подтверждения того, что последовательность нуклеиновой кислоты достигает мишени (органа или клеток) и обеспечивает необходимую функцию (степень экспрессии и

функциональной активности). Необходимо описать продолжительность функции последовательности нуклеиновой кислоты и предлагаемый режим дозирования в клинических исследованиях.

Селективность мишени. Если генотерапевтический лекарственный препарат должен обладать селективностью или функциональностью, ограниченной мишенью, необходимо представить результаты исследований, подтверждающих специфичность и продолжительность функциональности и активности клеток- и тканей-мишеней.

17.4.2.2. Фармакокинетика.

В исследованиях биораспределения необходимо изучить персистенцию, клиренс и мобилизацию. Дополнительно в них необходимо прояснить риск генеративной передачи.

Если в регистрационном досье отсутствует обоснование, основанное на виде рассматриваемого лекарственного препарата, необходимо представить результаты исследований распространения и риска передачи третьим лицам, а также результаты оценки риска для окружающей среды.

17.4.2.3. Токсикология.

Необходимо изучить токсичность готового генотерапевтического лекарственного препарата. Кроме того, в зависимости от вида лекарственного препарата необходимо провести отдельное испытание фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, учитывая *in vivo* эффект продуктов экспрессии последовательности нуклеиновой кислоты, не предназначенных для оценки их физиологической функции.

Допускается объединить исследования токсичности при однократном введении с исследованиями фармакологической

безопасности и фармакокинетическими исследованиями, например, в целях изучения персистенции.

Если предполагается многократное введение лекарственного препарата человеку, необходимо представить результаты исследований токсичности при многократном введении. Способ и режим введения должны соответствовать способу и режиму введения при клиническом применении. Если однократное введение может привести к длительной функциональности последовательности нуклеиновой кислоты у человека, может потребоваться проведение исследований токсичности при многократном введении. В зависимости от персистенции генотерапевтического лекарственного препарата и ожидаемых потенциальных рисков продолжительность исследований может превышать стандартные токсикологические исследования. Необходимо представить обоснование длительности исследований.

Необходимо изучить генотоксичность. Однако стандартные исследования генотоксичности необходимо проводить только в случае испытания определенной примеси или компонента системы доставки.

Необходимо изучить канцерогенность. Стандартные пожизненные исследования канцерогенности у крыс не требуются. Однако в зависимости от вида лекарственного препарата туморогенный потенциал необходимо изучить на подходящих моделях *in vivo* или *in vitro*.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность. Если в регистрационном досье отсутствует надлежащее обоснование, основанное на виде рассматриваемого лекарственного препарата, необходимо представить результаты исследований изучения

фертильности и общей репродуктивной функции. Необходимо представить результаты изучения эмбриофетальной и перинатальной токсичности, генеративной передачи.

Дополнительные токсикологические исследования.

Исследования интеграции. В отношении всех генотерапевтических лекарственных препаратов необходимо представить результаты исследований их интеграции, если отсутствие таких результатов научно не обосновано, например, вследствие отсутствия проникновения последовательностей нуклеиновой кислоты в ядро клетки. Если по результатам исследований биораспределения обнаруживается риск генеративной передачи, в отношении генотерапевтических лекарственных препаратов, предположительно, не способных к интеграции, необходимо провести исследования интеграции.

Иммуногенность и иммунотоксичность. Необходимо изучить потенциальные иммуногенные и иммунотоксичные эффекты.

17.4.3. Особые требования к соматотерапевтическим лекарственным препаратам на основе соматических клеток и препаратам тканевой инженерии.

17.4.3.1. Фармакология.

В целях подтверждения механизма действия лекарственного препарата необходимо провести надлежащие исследования первичной фармакологии. Необходимо изучить взаимодействие клеточных лекарственных препаратов с окружающими тканями.

Следует определить количество лекарственного препарата, необходимого для достижения желаемого эффекта (эффективной дозы) и в зависимости от его вида – режим дозирования.

В целях оценки потенциальных физиологических эффектов, которые не связаны с терапевтическим эффектом соматотерапевтического лекарственного препарата, препарата тканевой инженерии или дополнительных веществ, необходимо представить результаты исследования вторичной фармакологии, поскольку помимо необходимых белков могут образовываться биологически активные молекулы, или необходимые белки могут иметь нежелательные мишени.

17.4.3.2. Фармакокинетика.

Стандартные фармакокинетические исследования для изучения абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции не требуются. Однако если в регистрационном досье отсутствует надлежащее обоснование, основанное на виде рассматриваемого лекарственного препарата, необходимо изучить такие параметры, как жизнеспособность, долговечность, распределение, рост, дифференцировка и миграция.

В отношении соматотерапевтических лекарственных препаратов и препаратов тканевой инженерии, вырабатывающих на постоянной основе активные биомолекулы, необходимо изучить распределение, продолжительность и объем экспрессии таких молекул.

17.4.3.3. Токсикология.

Необходимо изучить токсичность готового лекарственного препарата. Необходимо рассмотреть возможность отдельного изучения фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, дополнительных веществ и всех производственных примесей.

Продолжительность наблюдений может превышать продолжительность наблюдений в стандартных токсикологических исследованиях, поэтому необходимо учитывать предполагаемый жизненный цикл лекарственного препарата, а также его фармакодинамические и фармакокинетические свойства. Необходимо представить обоснование длительности исследований.

Стандартные исследования канцерогенности и генотоксичности не требуются, за исключением туморогенного потенциала готового лекарственного препарата.

Необходимо изучить иммуногенный и иммунотоксический потенциал.

В отношении клеточных лекарственных препаратов, содержащих клетки животных, необходимо изучить обусловленные ими вопросы безопасности, например, риск передачи человеку ксеногенных патогенов.

17.5. Специальные требования к модулю 5 регистрационного досье.

17.5.1. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам.

17.5.1.1. Специальные требования настоящего раздела являются дополнительными к требованиям, предъявляемым к модулю 5 регистрационного досье раздела 5 части I настоящего приложения.

17.5.1.2. Если для клинического применения высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимы специальная вспомогательная терапия или хирургические процедуры, весь комплекс терапевтических мероприятий необходимо изучить как единое целое. Необходимо представить сведения по стандартизации и оптимизации таких процедур в ходе клинической разработки.

Если медицинские изделия, использованные в ходе хирургических процедур для применения, имплантации или введения высокотехнологичного лекарственного препарата, могут повлиять на эффективность и безопасность этого препарата, необходимо представить сведения о таких изделиях.

Необходимо предусмотреть отдельный анализ, направленный на оценку проведенного применения, имплантации, введения и последующего наблюдения. При необходимости следует представить план обучения медицинских работников процедурам использования, применения, имплантации и введения.

17.5.1.3. Учитывая, что в ходе клинической разработки процесс производства высокотехнологичных лекарственных препаратов может претерпевать изменения, могут потребоваться дополнительные исследования, подтверждающие сопоставимость.

17.5.1.4. В ходе клинической разработки необходимо изучить риски, обусловленные потенциальными инфекционными агентами или использованием материала, полученного из животных источников, и описать меры, направленные на снижение таких рисков.

17.5.1.5. С помощью исследований по подбору дозы необходимо определить дозы и режим дозирования.

17.5.1.6. Эффективность по заявленным показаниям необходимо подтвердить соответствующими результатами клинических исследований, в которых использовались клинически значимые для предполагаемого применения конечные точки. При определенных клинических состояниях может потребоваться подтверждение долгосрочной эффективности. Необходимо представить стратегию оценки долгосрочной эффективности.

17.5.1.7. В плане управления рисками необходимо предусмотреть стратегию долгосрочного наблюдения за безопасностью и эффективностью.

17.5.1.8. Исследования безопасности и эффективности комбинированных лекарственных препаратов для передовой терапии необходимо планировать и проводить на целом комбинированном препарате.

17.5.2. Особые требования к генотерапевтическим лекарственным средствам.

17.5.2.1. Фармакокинетические исследования у человека.

В фармакокинетических исследованиях у человека необходимо учесть следующее:

исследования распространения (shedding studies), направленные на изучение экскреции генотерапевтических лекарственных препаратов;

исследования биораспределения;

фармакокинетические исследования лекарственного препарата и продуктов экспрессии гена (например, экспрессированные белки или геномные сигнатуры).

17.5.2.2. Фармакодинамические исследования у человека.

В фармакодинамических исследованиях необходимо изучить экспрессию и функции последовательности нуклеиновой кислоты после введения генотерапевтического лекарственного препарата.

17.5.2.3. Исследования безопасности.

В исследованиях безопасности необходимо учесть следующее:

возникновение векторов, способных к репликации;

возникновение новых штаммов;

реассортация существующих геномных последовательностей;

опухолевая пролиферация вследствие вставочного мутагенеза.

17.5.3. Особые требования к лекарственным средствам на основе соматических клеток.

17.5.3.1. Лекарственные средства на основе соматических клеток, механизм действия которых основывается на выработке определенных активных биологических молекул.

Если механизмом действия соматотерапевтических лекарственных препаратов является продукция определенной активной биомолекулы, необходимо по возможности описать фармакокинетические свойства (в частности распределение, продолжительность и объем экспрессии) таких молекул.

17.5.3.2. Биологическое распределение, персистенция и долгосрочное приживление компонентов соматотерапевтических лекарственных препаратов.

В ходе клинической разработки необходимо изучить биораспределение, персистенцию и долгосрочное приживление компонентов соматотерапевтического лекарственного препарата.

17.5.3.3. Исследования безопасности.

В исследованиях безопасности необходимо учесть следующее:

распределение и приживление после введения;

эктопическое приживление;

онкогенную трансформацию и соответствие свойствам соответствующей линии клеток (тканей).

17.5.4. Особые требования к препаратам тканевой инженерии.

17.5.4.1. Фармакокинетические исследования.

Если стандартные фармакокинетические исследования для препаратов тканевой инженерии не значимы, в ходе клинической разработки необходимо изучить биораспределение, персистенцию и деградацию их компонентов.

17.5.4.2. Фармакодинамические исследования.

Дизайн фармакодинамических исследований должен основываться на особенностях препаратов тканевой инженерии. Необходимо представить подтверждение «доказательства концепции» и кинетики препарата, требуемой для достижения предполагаемой регенерации, репарации или замены. Необходимо учитывать подходящие фармакодинамические маркеры, связанные с рассматриваемой функцией и структурой.

17.5.4.3. Исследования безопасности.

При исследовании безопасности препаратов тканевой инженерии следует руководствоваться требованиями, указанными в разделе 17.5.3.3 настоящего приложения.
