

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

СТРУКТУРА

**общего технического документа для регистрации лекарственных
препаратов медицинского назначения**

I. Цель

Настоящий документ представляет собой согласованный государствами – членами Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз) общий формат представления должным образом структурированного общего технического документа (далее – ОТД) регистрационных досье, подаваемых уполномоченным органам государств-членов.

Общий формат технической документации существенно сокращает время и ресурсы, затрачиваемые на составление регистрационных досье на лекарственные препараты для медицинского применения, и облегчает электронное представление документов в формате общего технического документа (далее – эОТД).

При стандартизации общих элементов документации упрощаются регуляторная экспертиза и взаимодействие с заявителем. Кроме того, облегчается обмен регуляторной информацией между уполномоченными органами государств-членов.

II. Сфера применения

В настоящем документе рассматривается главным образом организация сведений, подлежащих подаче в составе регистрационных досье на новые лекарственные препараты (включая биотехнологические лекарственные препараты).

В настоящем документе отсутствуют разъяснения, результаты каких исследований необходимо представить. Настоящий документ лишь указывает на надлежащий формат представления полученных данных. Заявители не вправе изменять принципиальную организацию ОТД, описанную в настоящем документе. Однако в доклинических и клинических резюме заявители вправе изменить отдельные форматы, если этого требует оптимальное представление технических сведений в целях содействия пониманию и оценке результатов.

III. Общие принципы

В целях содействия эксперту при проведении экспертизы основных данных и помощи ему в быстрой ориентации в содержимом регистрационного досье на протяжении всего ОТД представление сведений должно быть недвусмысленным и прозрачным. Границы текста и таблиц должны позволять напечатать документ на бумаге формата А4. Левая граница должна быть достаточно большой, чтобы не повредить сведения при их прошивании (например, левая граница – 3 см, правая граница – 1,5 см, верхняя и нижняя границы – 2 см). Стиль и кегль шрифта текста и таблиц должны быть достаточно большими, чтобы обеспечивать читаемость, даже после ксерокопирования. Для повествовательного текста рекомендуется использовать шрифт Times New Roman, 12 шрифт. Каждая страница должна быть пронумерована в

соответствии с разъяснительным документом (см. дополнение к настоящему документу). Сокращения и аббревиатуры следует расшифровывать при их первом упоминании в каждом модуле. Ссылки следует приводить в соответствии с действующей редакцией Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, Международного комитета редакторов медицинских журналов (далее – МКРМЖ) (Первая редакция Единых требований к рукописям, подаваемым в биомедицинские журналы, была утверждена Ванкуверской группой и опубликована в 1979 г.).

IV. Организация общего технического документа

ОТД состоит из 5 модулей. Модуль 1 специфичен для государств-членов. Модули 2 – 5 являются общими для всех регионов. Соответствие настоящему документу должно обеспечивать представление этих 4 модулей в приемлемом для уполномоченных органов государств-членов формате.

Модуль 1. Административные сведения и информация о назначении.

Данный модуль должен содержать документы, специфичные для государств-членов, например, формы заявлений или предлагаемую информацию о применении в государствах-членах. Содержание и формат этого модуля описаны в приложении №1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила).

Модуль 2. Резюме ОТД.

Модуль 2 должен начинаться с общего введения к лекарственному препарату, включая фармакологический класс, механизм действия и

предполагаемое клиническое применение. Введение в целом не должно превышать одну страницу.

Модуль 2 должен содержать 7 следующих разделов в указанном порядке:

содержание ОТД;

введение к ОТД;

сводное резюме по качеству;

доклинический обзор;

клинический обзор;

доклинические повествовательные и табличные резюме;

клинический обзор.

Описание этих резюме приведено в приложении № 1 к Правилам.

Модуль 3. Качество.

Сведения о качестве необходимо представить в структурированном формате в соответствии с приложением № 1 к Правилам.

Модуль 4. Отчеты о доклинических исследованиях.

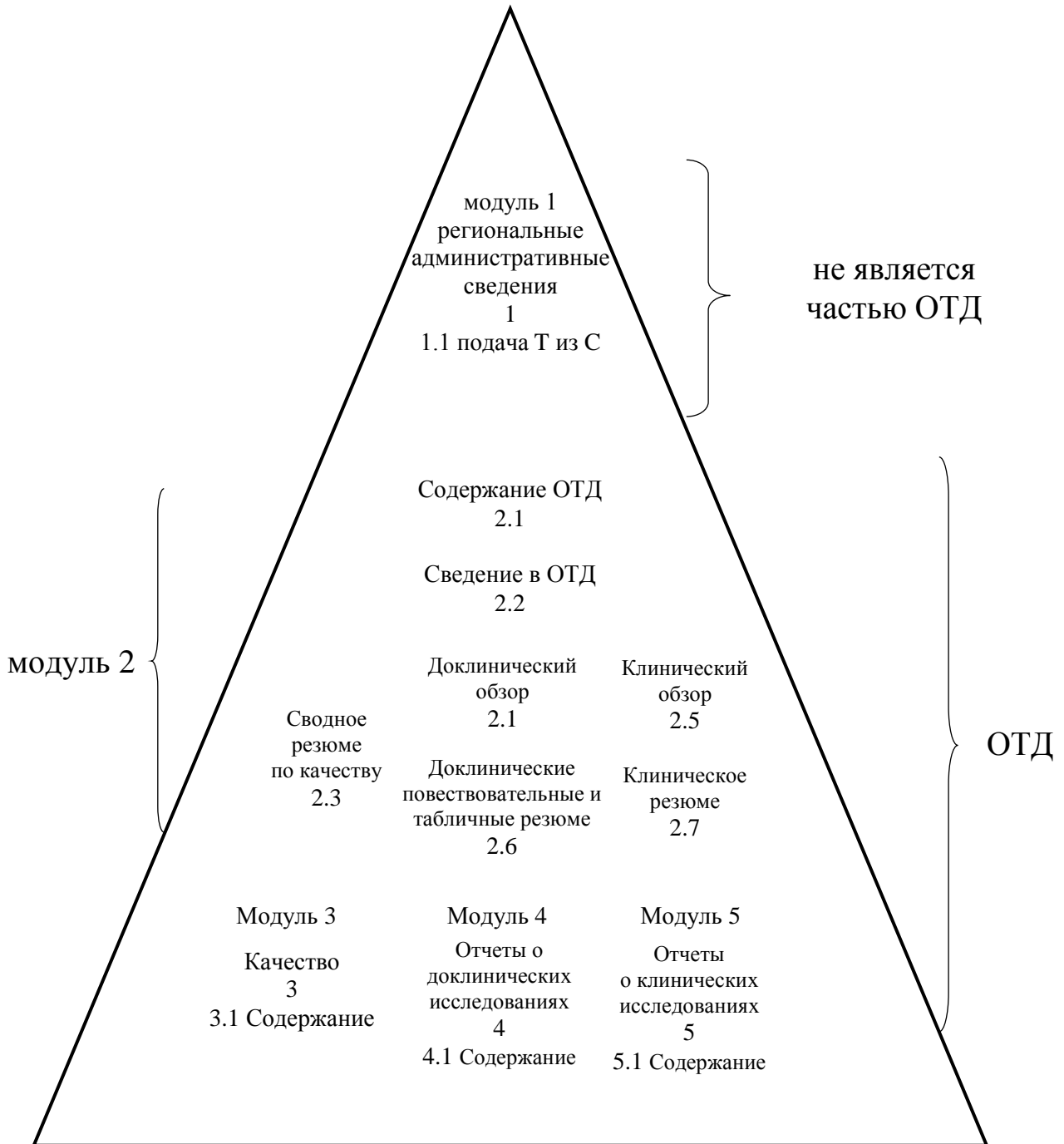
Отчеты о доклинических исследованиях необходимо представить в порядке, описанном в приложении № 1 к Правилам.

Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях.

Отчеты об исследованиях у человека и связанные сведения необходимо представить в порядке, описанном в приложении № 1 к Правилам.

Далее представлена общая организация ОТД (эОТД).

V. СХЕМАТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОТД



VI. ОРГАНИЗАЦИЯ ОТД ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Модуль 1. Административные сведения и информация о назначении

- 1.1 Содержание досье, включая модуль 1
- 1.2 Документы, специфичные для каждого региона (например, формы заявлений, информация о назначении препарата)

Модуль 2. Резюме ОТД

- 2.1 Сводное содержание ОТД (модули 2 – 5)
- 2.2 Введение
- 2.3 Сводное резюме по качеству
- 2.4 Доклинический обзор
- 2.5 Клинический обзор
- 2.6 Повествовательные и табличные доклинические резюме
 - фармакология
 - фармакокинетика
 - токсикология
- 2.7 Клиническое резюме
 - резюме биофармацевтических исследований
 - и соответствующих аналитических методов
 - резюме исследований клинической фармакологии
 - резюме клинической эффективности
 - резюме клинической безопасности
 - резюме отдельных исследований

Модуль 3. Качество

- 3.1 Содержание модуля 3
- 3.2 Основные данные
- 3.3 Ссылки на литературу

Модуль 4. Отчеты о доклинических исследованиях

- 4.1 Содержание модуля 4
- 4.2 Отчеты об исследованиях
- 4.3 Ссылки на литературу

Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях

- 5.1 Содержание модуля 5
- 5.2 Табличный перечень всех клинических исследований
- 5.3 Отчеты о клинических исследованиях
- 5.4 Ссылки на литературу

VII. Разъяснение по расположению документов регистрационного досье

1. Определение документа

При представлении документов на бумажном носителе под документом понимается множество страниц, последовательно пронумерованных и отделенных от других документов разделителем (см. раздел «Нумерация и разделение документов» в приложении № 4 к Правилам). Документ можно приравнять к файлу при представлении на электронном носителе. Детализация при представлении документов на бумажном и (или) электронном носителях должна быть одинаковой, однако при обновлении бумажного досье до электронного могут потребоваться определенные изменения в детализации в связи с непрерывным управлением жизненным циклом. При представлении документов на электронном носителе новый файл должен начинаться в том же месте, в котором документы отделены разделителями в бумажном досье.

При определении уместности одного или нескольких документов либо файлов необходимо учитывать, что при выборе какого-либо из подходов его необходимо придерживаться на протяжении всего жизненного цикла досье, поскольку при изменении сведений документы(файлы) необходимо заменять целиком.

Представленные ниже таблицы описывают уровни иерархии ОТД и (или) эОТД, на которых следует располагать документы (файлы), а также необходимость одного или нескольких документов в каждом месте. Описаны все разделы ОТД и (или) эОТД, однако для отдельных досье могут быть применимы не все разделы.

2. Модуль 2

Модуль 2	2.1			
	2.2	Введение		
	2.3 ¹	2.3.S ²	2.3.S.1	
			2.3.S.2	
			2.3.S.3	
			2.3.S.4	
			2.3.S.5	
			2.3.S.6	
			2.3.S.7	
		2.3.P ³	2.3.P.1	
			2.3.P.2	
			2.3.P.3	
			2.3.P.4	
			2.3.P.5	
			2.3.P.6	
			2.3.P.7	
			2.3.P.8	
	2.3.A	2.3.A.1		
		2.3.A.2		
		2.3.A.3		
		2.3.R		
	2.4			
	2.5			
	2.6	2.6.1		
		2.6.2		
		2.6.3		
		2.6.4		
2.6.5				
2.6.6				
2.6.7				
2.7	2.7.1			
	2.7.2			
	2.7.3 ⁴			
	2.7.4			
	2.7.5			
	2.7.6			

Условные обозначения

Представлять документы на этом уровне не допускается.

Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в эОТД оно не предусмотрено.

На этом уровне допускается представить один документ.

¹ Факультативность детализации сводного резюме по качеству предусмотрена с целью адаптации под различную степень сложности препаратов. Заявитель вправе выбрать уровень составления сводного резюме по качеству.

² Для каждой фармацевтической субстанции необходимо представить отдельный документ.

³ Если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителями для восстановления, сведения о растворителях необходимо представить в отдельной части документа «Р».

⁴ По каждому показанию к применению необходимо представить отдельный документ, однако близкие показания к применению допускается представить в одном документе.

3. Модуль 3

Модуль 3 ¹	3.1			
	3.2	3.2.S ²	3.2.S.1	3.2.S.1.1 3.2.S.1.2 3.2.S.1.3
			3.2.S.2	3.2.S.2.1 3.2.S.2.2 3.2.S.2.3 3.2.S.2.4 3.2.S.2.5 3.2.S.2.6
			3.2.S.3	3.2.S.3.1 3.2.S.3.2
			3.2.S.4	3.2.S.4.1 3.2.S.4.2 3.2.S.4.3 3.2.S.4.4 3.2.S.4.5
			3.2.S.5	
			3.2.S.6	
			3.2.S.7	3.2.S.7.1 3.2.S.7.2 3.2.S.7.3
		3.2.P ³	3.2.P.1	
			3.2.P.2	3.2.P.2.1 3.2.P.2.2 3.2.P.2.3 3.2.P.2.4 3.2.P.2.5 3.2.P.2.6
			3.2.P.3	3.2.P.3.1 3.2.P.3.2 3.2.P.3.3 3.2.P.3.4 3.2.P.3.5
			3.2.P.4	3.2.P.4.1 3.2.P.4.2 3.2.P.4.3 3.2.P.4.4 3.2.P.4.5 3.2.P.4.6
			3.2.P.5	3.2.P.5.1 3.2.P.5.2 3.2.P.5.3 3.2.P.5.4
				3.2.P.5.5 3.2.P.5.6
			3.2.P.6	
			3.2.P.7	

		3.2.A	3.2.P.8	3.2.P.8.1
				3.2.P.8.2
				3.2.P.8.3
			3.2.A.1	
		3.2.A.2		
		3.2.A.3		
	3.3	По одному файлу на источник ⁶		

Условные обозначения

Представлять документы на этом уровне не допускается.
Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в эОТД оно не предусмотрено.
На этом уровне допускается представить один или несколько документов.

¹ При выборе степени детализации в данном модуле заявителю следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла препарата требуется замена документов(файлов) в ОТД и эОТД целиком.

² Если лекарственный препарат содержит несколько фармацевтических субстанций, то сведения, требуемые для раздела «S», следует представить в полном объеме для каждой фармацевтической субстанции.

³ Если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителем(ями) для восстановления, сведения о растворителях необходимо представлять в отдельном разделе «P» согласно обстоятельствам.

⁴ Маловероятно, чтобы нижний уровень заголовков, включенных в раздел ОТД по качеству в этом месте, будет представлен отдельными документами или файлами.

⁶ Список литературы необходимо включить в содержание.

4. Модуль 4

Модуль 4	4.1				
	4.2	4.2.1	4.2.1.1	Исследования	
			4.2.1.2	Исследования	
			4.2.1.3	Исследования	
			4.2.1.4	Исследования	
	4.2.2	4.2.2	4.2.2.1	Исследования	
			4.2.2.2	Исследования	
			4.2.2.3	Исследования	
			4.2.2.4	Исследования	
			4.2.2.5	Исследования	
			4.2.2.6	Исследования	
			4.2.2.7	Исследования	
	4.2.3	4.2.3.1	4.2.3.1	Исследования	
			4.2.3.2	Исследования	
		4.2.3.3	4.2.3.3.1	Исследования	
			4.2.3.3.2	Исследования	
		4.2.3.4	4.2.3.4.1	Исследования	
			4.2.3.4.2	Исследования	
			4.2.3.4.3	Исследования	
		4.2.3.5	4.2.3.5.1	Исследования	
			4.2.3.5.2	Исследования	
			4.2.3.5.3	Исследования	
			4.2.3.5.4	Исследования	
		4.2.3.6	Исследования		
		4.2.3.7	4.2.3.7.1	Исследования	
	4.2.3.7.2		Исследования		
	4.2.3.7.3		Исследования		
	4.2.3.7.4		Исследования		
	4.2.3.7.5		Исследования		
	4.2.3.7.6		Исследования		
	4.2.3.7.7		Исследования		
	4.3	По одному файлу на источник ²			

Условные обозначения

Представлять документы на этом уровне не допускается.
Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в эОТД оно не предусмотрено.
На этом уровне допускается представить один или несколько документов.

¹ Для каждого отчета, включенного в модуль 4, как правило, необходимо представить один документ. Однако если отчет об исследовании большой (например, исследование канцерогенности), заявитель вправе подать отчет в виде нескольких документов. В этом случае повествовательная часть отчета должна быть представлена одним документом, а приложения – одним или несколькими документами. При выборе степени детализации этих отчетов заявителю следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла лекарственного препарата требуется замена документов (файлов) целиком.

² Список литературы необходимо включить в содержание.

5. Модуль 5

Модуль 5	5.1			
	5.2			
	5.3	5.3.1	5.3.1.1	Исследования
			5.3.1.2	Исследования
			5.3.1.3	Исследования
			5.3.1.4	Исследования
		5.3.2	5.3.2.1	Исследования
			5.3.2.2	Исследования
			5.3.2.3	Исследования
		5.3.3	5.3.3.1	Исследования
			5.3.3.2	Исследования
			5.3.3.3	Исследования
			5.3.3.4	Исследования
			5.3.3.5	Исследования
		5.3.4	5.3.4.1	Исследования
			5.3.4.2	Исследования
	5.3.5 ²	5.3.5.1	Исследования	
		5.3.5.2	Исследования	
		5.3.5.3	Исследования	
		5.3.5.4	Исследования	
5.3.6				
5.3.7	Исследования ¹			
5.4	По одному файлу на источник			

Условные обозначения

Представлять документы на этом уровне не допускается.
Оглавление требуется только для ОТД на бумажном носителе; для еОТД этот элемент не нужен.
На этом уровне допускается представить один документ.
На этом уровне допускается представить один или несколько документов.

¹ Заявители должны, как правило, представлять отчеты об исследованиях в виде нескольких документов (синопсис, основное тело отчета об исследовании и необходимые приложения). Приложения необходимо организовать в соответствии с приложением №1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, в котором описываются содержание и формат отчета о клиническом исследовании. При выборе степени детализации этих отчетов заявителю следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла препарата требуется замена документов (файлов) целиком.

² Если в регистрационное досье включено несколько показаний к применению, данный раздел дублируют для каждого показания.

³ Список литературы необходимо включить в содержание.

VIII. Нумерация и разделение документа

1. Общие требования

Каждый документ следует пронумеровать (начиная с первой страницы) за исключением отдельных литературных ссылок, для которых достаточна фактическая нумерация страниц в журнале. Заявители не обязаны указывать номера страниц в виде «1 из n», где n – общее количество страниц.

Кроме того, все страницы документа должны включать уникальный верхний или нижний колонтитул, кратко отражающий содержимое документа. При подаче документов на бумажном носителе на разделителе следует указывать тот же идентификатор, который предшествует документу, чтобы облегчить его нахождение в досье. Допускается использовать сокращение полного номера раздела и наименования документа.

Если раздел содержит несколько документов, для такого раздела допускается предусмотреть отдельное содержание (с целью указания хронологии и наименований документов, которые в нем содержатся), например:

- разделитель с «3.2.S.4.2. Аналитические методики»;
- содержание: наименование методики А, методики В, методики С;
- разделитель с «3.2.S.4.2. «Методика А»»;
- методика А (т. е. документ, страниц 1 – n);
- разделитель с «3.2.S.4.2. «Методика В»»;
- методика В (т. е. документ, страниц 1 – n);
- разделитель с «3.2.S.4.2. «Методика С»»;
- методика С (т. е. документ, страниц 1 – n).

Если раздел содержит лишь один документ (например, «3.2.S.1.1. Номенклатура»), документу должен предшествовать только разделитель «3.2.S.1.1. Номенклатура».

2. Нумерация разделов в документе

Во избежание подзаголовков 5-го, 6-го и т. д. уровня (например, 2.6.6.3.2.1) в документе заявитель может воспользоваться сокращенным номером. В этом случае в верхнем или нижнем колонтитуле документа необходимо указать номер и наименование документа (например, 2.6.6. Повестовательное резюме по токсикологии) с последующим указанием номера раздела внутри документа (например, 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2 и т. д.). Также допустимо использовать полный номер (например, 2.6.6.3.2.1).

3. Форматирование содержания

3.1. Модуль 2.

Содержание раздела 2.1 ОТД необходимо детализировать до 3-го (например, 2.3.S) или 4-го (например, 2.3.S.1) уровня в зависимости от того, какой документ включен в сводное резюме по качеству (см. определение документа в модуле 2).

3.2. Модуль 3.

Содержание раздела 3.1 ОТД должно включать номера разделов верхнего порядка, соответствующие им заголовки разделов и номер тома в порядке их следования в досье. Это содержание будет использоваться для указания содержания модуля 3 в соответствии с приложением № 1 к Правилам. Его следует детализировать лишь до 5-го уровня (например, 3.2.P.2.1). Следует отметить, что приложением № 1 к настоящим Правилам предусмотрены дополнительные подразделы и подзаголовки ниже этого уровня (например, 3.2.P.2), поэтому этот формат следует использовать во всем досье, даже несмотря на невключение в раздел 3.1. «Содержание». Содержание нижнего уровня, описанное в разделе «Нумерация и разделение документа», включать в раздел 3.1. «Содержание» не следует.

По усмотрению заявителя в целях указания хронологии и нумерации, сверх обозначенных в приложении № 1 к Правилам, для определенного раздела, содержащего множество документов, можно составить содержание. Его следует приводить лишь в пределах документа, а не в виде отдельного документа или нового подзаголовка. В этом случае для такого документа можно предусмотреть отдельное содержание для указания хронологии и наименования подразделов, которые он содержит. Включать эти документы и подразделы в раздел 3.1. «Содержание» не следует.

В этот формат не следует включать дополнительные вложения или приложения, однако они допустимы в виде отдельного документа в разделе, допускающем представление нескольких документов. В этом случае следует дать ссылку на соответствующий раздел приобщаемого или прикладываемого документа. При желании приобщить или приложить дополнительные сведения к разделу, которые состоят лишь из одного документа, такие сведения следует включить в этот документ.

Все наименования вхождений содержания должны соответствовать наименованиям заголовков и номерам разделов согласно приложению № 1 к Правилам или идентификаторам разделителей (только при подаче досье на бумажном носителе), предпочтительно по их полному наименованию, которые, должны позволять с легкостью идентифицировать любые сокращенные наименования, которые могут использоваться в соответствующем разделителе. В содержании не следует указывать номера страниц.

Литературные ссылки в содержании должны относиться лишь к этому разделу.

3.3. Модуль 4

В целях идентификации всех важных компонентов досье (например, 4.2.3.5.1. «Фертильность и раннее эмбриональное развитие»)

содержание модуля 4 должно включать все числовые элементы, перечисленные в приложении №1 к Правилам, его необходимо детализировать по меньшей мере до уровня отчета об исследовании. Таким образом, в содержании необходимо отразить каждый отчет об исследовании. Разделы отчета об исследовании допускается указывать в содержании модуля 4 досье или только в содержании отдельного отчета об исследовании.

Иллюстрация части содержания модуля 4.

4.2.3.2. Токсичность при многократном введении.

Исследование aa-aaa: 30-дневное исследование токсичности при многократном введении препарата С крысам

Исследование bb-bbb: 6-месячное исследование токсичности при многократном введении препарата С крысам.

Исследование cc-ccc: 30-дневное исследование токсичности при многократном введении препарата С собакам.

Исследование dd-ddd: 6-месячное исследование токсичности при многократном введении препарата С собакам.

4.2.3.3. Генотоксичность.

4.2.3.3.1. In vitro.

Исследование ee-eee: тест Эймса с препаратом С.

и т.д.

3.4. Модуль 5.

В целях идентификации важных компонентов досье (например, 5.3.5.1.1. «Плацебо-контролируемые исследования») содержание модуля 5 должно включать все числовые элементы, перечисленные в приложении №1 к Правилам,

его необходимо детализировать по меньшей мере до уровня отчета о клиническом исследовании. Таким образом, в содержании необходимо отразить каждый отчет о клиническом исследовании. Разделы отчета о клиническом исследовании (см. приложение № 1 к Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза) допускается указывать в содержании модуля 5 досье или только в содержании отдельного отчета о клиническом исследовании.

Иллюстрация части содержания модуля 5.

5.3.5 Показание Z – отчеты об исследования эффективности и безопасности.

5.3.5.1 Показание Z – отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению.

5.3.5.1.1 Показание Z – плацебо-контролируемые исследования.

Исследование xx-xxx: двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование препарата А при показании Z.

Исследование уу-ууу: двойное слепое.

5.3.5.1.2 Показание Z – исследования с активным контролем.

Исследование zz-zzz: двойное слепое, активно-контролируемое исследование препарата А в сравнении с препаратом С при показании Z.

5.3.5 Показание Q – отчеты об исследования эффективности и безопасности.

5.3.5.1 Показание Q – отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению.

и т.д.
