



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Особенности подготовки регистрационного досье на воспроизведенные и гибридные лекарственные средства

Иванова Ольга Юрьевна,
ведущий эксперт ЦЭК ГЛС
29.10.2020

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«**Научный центр экспертизы средств медицинского применения**»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик)

Решение 78



лекарственный препарат, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и **оригинальный** препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности. Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и эффективность существенно не отличаются. Различные лекарственные формы **для приема внутрь с немедленным высвобождением** признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой



Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик)

Решение 85

лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) и ту же лекарственную форму, что и **референтный** лекарственный препарат, и биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности



Гибридный лекарственный препарат

Решение 78



лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным препаратом



Гибридный лекарственный препарат

Решение 85

лекарственный препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата, приведенного в настоящих Правилах, или, при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также если действующее вещество (действующие вещества), **показания к применению, дозировка, лекарственная форма или путь введения такого лекарственного препарата отличаются от таковых референтного лекарственного препарата, что требует представления результатов доклинических и (или) клинических исследований**



Оригинальный лекарственный препарат

Решение 78, 85

лекарственный препарат с новым действующим веществом, который был первым зарегистрирован и размещен на мировом фармацевтическом рынке на основании досье, содержащего результаты полных доклинических (неклинических) и клинических исследований, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность



Референтный лекарственный препарат

Решение 78, 85

лекарственный препарат, который используется в качестве препарата сравнения и является эталоном, по которому определяются (нормируются) свойства лекарственного препарата



Требования к представлению документов регламентируют:



Решение Евразийской экономической комиссии №78 от 03.11.2016 г. «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»

II. Специальные требования к модулям
регистрационного досье лекарственного препарата
6. Требования к документам регистрационного досье
воспроизведенных лекарственных препаратов



Требования к представлению документов регламентируют Приложения 1-5:

- Требования к документам регистрационного досье (в формате ОТД) – *Приложение №1 к Правилам*
- Требования к формату и расположению документов регистрационного досье лекарственного препарата в формате ОТД - *Приложение №4 к Правилам*
- Структура общего технического документа для регистрации лекарственных препаратов медицинского назначения - *Приложение №5 к Правилам*





Организация общего технического документа

МОДУЛЬ 1

Административные
сведения и
информация о
назначении

МОДУЛЬ 2

Резюме общего
технического
документа

МОДУЛЬ 3

КАЧЕСТВО

МОДУЛЬ 4

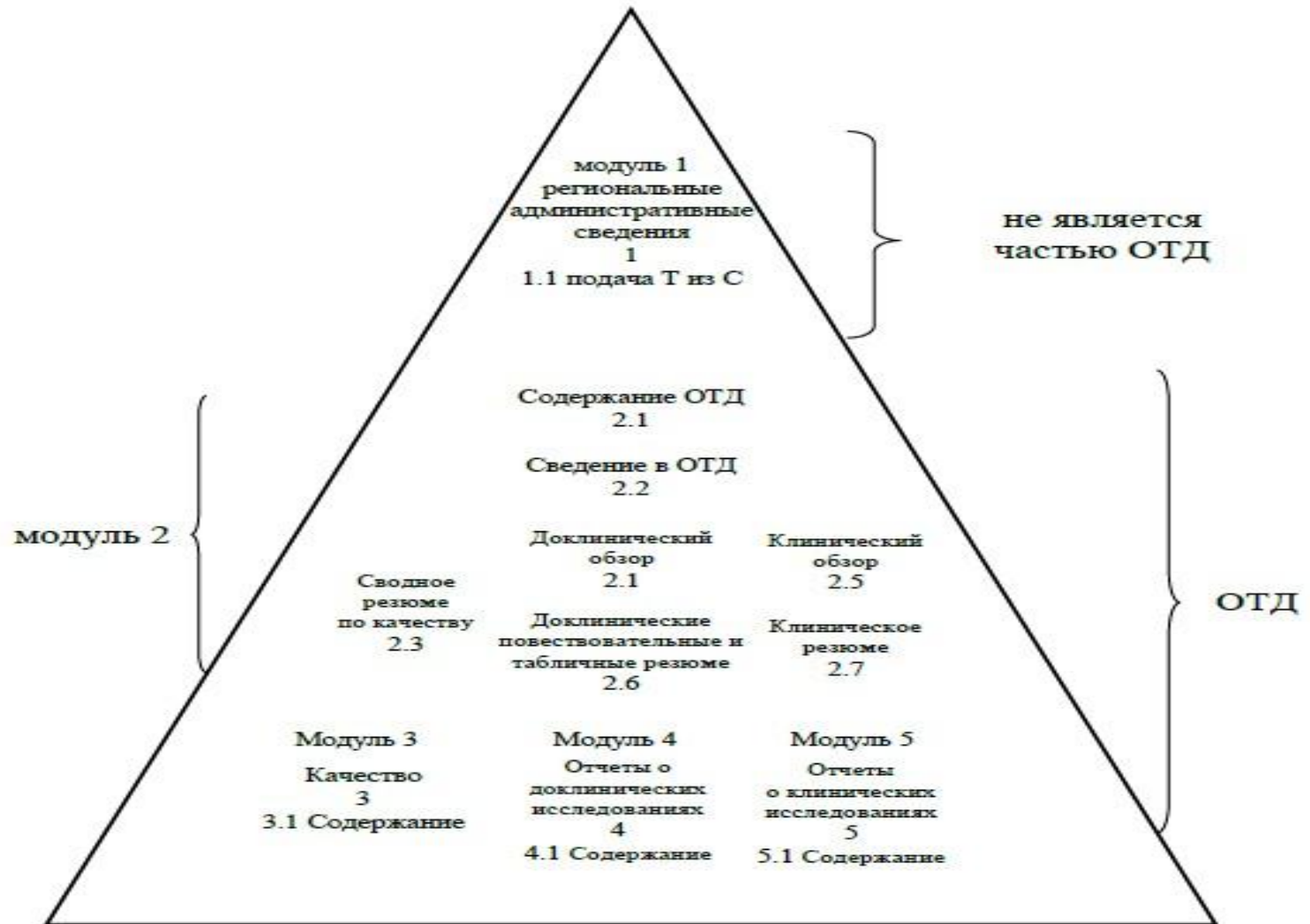
Отчеты о
доклинических
исследованиях

МОДУЛЬ 5

Отчеты о
клинических
исследованиях



Организация общего технического документа





Регистрация воспроизведенного лекарственного препарата

Последовательно



Процедура взаимного признания



Референтное государство
(рынок государства)



В государствах признания (по
желанию) после регистрации
лекарственного препарата в
референтном государстве

Одновременно в нескольких
государствах-членах в
соответствии с
децентрализованной
процедурой регистрации



Выбор референтного
государства (только одно)



Регистрация и экспертиза лекарственного препарата в референтном государстве

- заявление на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по установленной форме в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;
- документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины);
- регистрационное досье в соответствии с приложениями № 1 – 5 к настоящим Правилам на электронном носителе (дополнительно модуль 1 регистрационного досье представляется на бумажном носителе (за исключением плана управления рисками, основного досье (мастер-файла) производственной площадки (производственных площадок) и мастер-файла по фармаконадзору));
- образцы лекарственных препаратов.



Экспертиза лекарственного препарата в референтном государстве

- а) оценку полноты, комплектности и правильности оформления документов, представленных в регистрационном досье;
- б) оценку документов и сведений, представленных заявителем в регистрационном досье лекарственного препарата, на предмет безопасности, эффективности и качества;
- в) проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и воспроизводимости заявленных методик контроля качества, осуществляемых в аккредитованных испытательных лабораториях;
- г) инициирование при необходимости внеплановой или плановой фармацевтической инспекции в случаях, установленных настоящими Правилами;
- д) составление референтным государством экспертного отчета по оценке лекарственного препарата.



Рассмотрение материалов



Запрос (90 дней, общий срок запросов не более 180 календарных дней) - не входит в срок проведения экспертизы и регистрации лекарственного препарата



Положительное решение

- регистрационное удостоверение лекарственного препарата по форме согласно приложению № 17
- инструкцию по медицинскому применению
- нормативный документ по качеству, макеты упаковок, экспертный отчет по оценке
- согласованный план управления рисками при применении лекарственного препарата
- размещает сведения о лекарственном препарате и входящих в его состав активных фармацевтических субстанциях в едином реестре (с приложением соответствующих материалов после изъятия конфиденциальных данных и данных об экспертах,)



По результатам экспертизы

- заключительный экспертный отчет по форме согласно приложению № 16 к настоящим Правилам
- Экспертные отчеты по аспектам качества, доклиническим, клиническим аспектам, заключительный экспертный отчет по оценке составляются в соответствии с приложениями № 13 – 15 и 23 к настоящим Правилам
- При непредставлении заявителем в установленный срок запрошенных документов и сведений экспертиза и регистрация лекарственного препарата прекращаются
- О принятом решении уполномоченный орган (экспертная организация) извещает заявителя в письменном и (или) электронном виде в течение 14 рабочих дней со дня принятия этого решения



Отказ

- а) соотношение ожидаемой пользы к возможным рискам, связанным с применением лекарственного препарата, не является благоприятным;
- б) эффективность лекарственного препарата не подтверждена представленными заявителем сведениями;
- в) качество лекарственного препарата не подтверждено;
- г) предложенные методы и методики контроля качества не воспроизводимы;
- д) заявителем представлены недостоверные сведения;
- е) по результатам назначенной инспекции в период регистрации лекарственного препарата не подтверждено соответствие надлежащим фармацевтическим практикам Союза.



Регистрация и экспертиза лекарственного препарата по процедуре взаимного признания в государстве (государствах) признания

- заявления на регистрацию лекарственного препарата по процедуре взаимного признания на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по форме согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;
- документов, подтверждающих оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случае и порядке, установленных законодательством государства признания;
- модуля 1 регистрационного досье на электронном носителе.

*При наличии соответствующих требований в законодательстве государства-члена представляются ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке государства признания



Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства



доступ для уполномоченных органов (экспертных организаций) государств признания к регистрационному досье и экспертному отчету



возможности признания экспертного отчета

отклонение заявления

запрос заявителю
и в уполномоченный орган

заключение о возможности
или невозможности
признания экспертного отчета



Порядок регистрации и экспертизы по децентрализованной процедуре в референтном государстве и государствах признания

Выбор референтного государства и государства признания

регистрация
лекарственного
препарата в
референтном
государстве

признание
экспертного
отчета по
оценке и
регистрация в
государствах
признания



Референтное государство

- заявление о регистрации лекарственного препарата по установленной форме на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;
- документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины);
- регистрационное досье в соответствии с приложениями № 1 – 5 к настоящим Правилам на электронном носителе;
- образцы лекарственных препаратов.



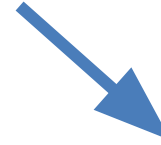
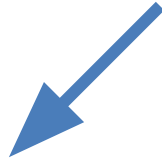
Государства признания (не позднее 14 рабочих дней)

- заявление на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по установленной форме в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;
- модуль 1 регистрационного досье на бумажном носителе и (или) на электронном носителе в виде электронного документа;
- документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины)

* При наличии соответствующих требований в законодательстве государства-члена представляются ОХЛП, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке государства признания



Экспертиза



Референтное

- Досье
- Документы и данные представленных заявителем, на предмет безопасности, эффективности и качества
- проведение лабораторных испытаний
- инициирование фармацевтической инспекции
- составление экспертного отчета

Признания

- заявления, документов и данных регистрационного досье
- экспертного отчета по оценке, подготовленного референтным государством



Рассмотрение материалов



Запрос (90 дней, общий срок запросов не более 180 календарных дней) - не входит в срок проведения экспертизы и регистрации лекарственного препарата



При положительном решении рассмотрение экспертного отчета проводят уполномоченными органами (экспертными организациями) государств признания



Процедура приведения регистрационного досье лекарственного препарата, зарегистрированного до вступления в силу Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и в период до 31 декабря 2020 г., в соответствие с требованиями Союза

Регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах до вступления в силу Соглашения или по национальным требованиям до 31 декабря 2020 г., должны быть приведены в соответствие с требованиями Союза до 31 декабря 2025 г. в соответствии с настоящей процедурой



Необходимо представить:

- письменное подтверждение, что документы и данные, содержащиеся в представленном обновленном регистрационном досье в формате общего технического документа, идентичны по содержанию данным регистрационного досье зарегистрированного лекарственного препарата и не содержат изменений регистрационного досье, влияющих на качество, эффективность, безопасность или соотношение «польза – риск» лекарственного препарата.
- В случае если лекарственный препарат зарегистрирован более чем в одном государстве-члене заявитель выбирает одно из них в качестве референтного государства



Референтное государство (факт регистрации)

- заявление по установленной форме на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;
- документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины);
- модули 1 – 3 регистрационного досье лекарственного препарата в электронном виде в соответствии с приложениями № 1 – 5 к настоящим Правилам;
- модуль 1 регистрационного досье лекарственного препарата на бумажном носителе в случае, если лекарственный препарат предназначен для обращения на территории государства-члена, в котором он зарегистрирован



Рассмотрение материалов



Запрос (90 дней, общий срок запросов не более 180 календарных дней) - не входит в срок проведения экспертизы и регистрации лекарственного препарата



После первого запроса последующие запросы допускаются только в случае возникновения дополнительных вопросов, касающихся сведений, представленных заявителем в ответе на предшествующий запрос



Процедура взаимного признания в государствах-членах, в которых данный лекарственный препарат не был зарегистрирован (после приведения в соответствие)

- заявление по установленной форме на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;
- документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины);
- модули 1 – 5 регистрационного досье в соответствии с приложениями № 1 – 5 к настоящим Правилам в случае дальнейшего осуществления регистрации по процедуре взаимного признания в государствах-членах, в которых данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу или до 31 декабря 2020 г.



Процедура приведения в соответствие

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения, в этом случае представляются в соответствии с настоящими Правилами в модулях 4 – 5 регистрационного досье в виде имеющихся отчетов, без обязательного их приведения в соответствие с требованиями к оформлению текстов отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях), предусмотренными правилами надлежащей лабораторной практики и надлежащей клинической практики, а также правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Союза, утверждаемыми Комиссией. Государство-член, в которое подано регистрационное досье для приведения его в соответствие с требованиями Союза, выступает в данном случае в качестве референтного государства.



В случае необходимости подготовки экспертного отчета по оценке для проведения процедуры взаимного признания в государстве, в котором данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу или до 31 декабря 2020 г., проводятся переоценка соотношения «польза – риск» лекарственного препарата и экспертиза лекарственного препарата в соответствии с процедурами, установленными в разделе V настоящих Правил.



МОДУЛЬ 1

Административные сведения и информация о назначении

- 1.0. Сопроводительное письмо
- 1.1. Содержание досье, необходимо представить полное содержание модулей 1 – 5 регистрационного досье, включая модуль 1
- 1.2. Общая документация (заявление на регистрацию, документы об оплате, информация о назначении препарата, регистрационное удостоверение, заключение о научном консультировании, копия ЭО страны-производителя)
- 1.3. **Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП), инструкция по медицинскому применению (ИМП), результаты пользовательского тестирования текста ИМП, маркировка.**
- 1.4. Информация по регуляторному статусу лекарственного препарата в других странах (при наличии)
- 1.5. Документы по качеству
- 1.6. Документы по производству
- 1.7. Информация о специалистах
- 1.8. **Специфические требования для различных типов заявлений**
- 1.9. Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды
- 1.10. Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве-члене
- 1.11 Копии документов, подтверждающих регистрацию товарного знака (при наличии).



Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению, маркировка

- **Проекты**

- 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. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров представляются при наличии.
- Результаты пользовательского тестирования текста ИМП (при наличии)
- 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).



Пользовательское тестирование

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



1.3 ОХЛП и ИМП

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**.



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

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.



1.7. Информация о специалистах

- Информация о специалисте, подготовившем резюме по качеству.
- Информация о специалисте, подготовившем резюме по доклиническим данным.
- 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 референтном государстве и государстве признания (если применимо).

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):

- Разрешение уполномоченного органа на проведение клинического исследования, в том числе на внесенные поправки.
- Перечень проведенных инспекций на соответствие надлежащей клинической практике (GCP).
- Копии отчетов о проведении GCP-инспекций (при наличии).
- Копии договоров между спонсором клинического исследования и исследовательским центром.
- Таблица с перечнем клинических исследований (если применимо).
- Письмо держателя регистрационного удостоверения о соответствии клинических исследований заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждаемых Комиссией



1.8 Специфические требования для различных типов заявлений/воспроизведенные

1.8.2 Документы по клиническим исследованиям (если применимо)

Резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является **воспроизведенным** лекарственным препаратом соответствующего **оригинального** лекарственного препарата:

- качественном, количественном составе содержания в нем активного вещества
- лекарственной форме
- профиле безопасности и (или) эффективности его активного вещества по сравнению с активным веществом оригинального препарата
- 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.



1.8 Специфические требования для различных типов заявлений/гибридные

1.8.2 Документы по клиническим исследованиям

Резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является **гибридным** лекарственным препаратом по отношению к соответствующему **оригинальному** лекарственному препарату:

- препарате
- активной фармацевтической субстанции
- лекарственной форме
- дозировках
- показаниях к применению
- способе применения по сравнению с оригинальным препаратом
- при необходимости сведения о биоэквивалентности и биодоступности 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.



Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве-члене.

- Мастер-файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения 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
- Письменное подтверждение держателем регистрационного удостоверения факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор на территории государства-члена.
- План управления рисками на лекарственный препарат, заявляемый на регистрацию
- 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 (если применимо).



МОДУЛЬ 2

Резюме общего технического документа

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.



МОДУЛЬ 2

Резюме общего технического документа

- 2.1 Сводное содержание ОТД (модули 2 – 5)
- 2.2 Введение (информация о фармакологической группе, механизме действия и клиническом применении лекарственного препарата)
- 2.3 Сводное резюме по качеству (обзор информации, связанной с химическими, фармацевтическими и биологическими данными)
- 2.4 Доклинический обзор
- 2.5 Клинический обзор
- 2.6 Резюме по доклиническим исследованиям
- 2.7 Резюме по клиническим данным



2.4. Доклинический обзор

2.5. Клинический обзор

- 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);



2.4. Доклинический обзор

2.5. Клинический обзор

- 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).



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.



2.7. 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).



МОДУЛЬ 3. Качество. (представляется полностью)

3.1. Содержание

3.2. Основные сведения

3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция.

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

3.2.S.2. Процесс производства активной фармацевтической субстанции

3.2.S.3. Описание характеристик активной фармацевтической субстанции

3.2.S.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции

3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы

3.2.S.6. Система упаковки (укупорки)

3.2.S.7. Стабильность



3.2.Р. Лекарственный препарат

- 3.2.Р.1. Описание и состав лекарственного препарата
- 3.2.Р.2. Фармацевтическая разработка
- 3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного препарата
- 3.2.Р.4. Контроль качества вспомогательных веществ
- 3.2.Р.5. Контроль качества лекарственного препарата
- 3.2.Р.6. Стандартные образцы и материалы
- 3.2.Р.7. Система упаковки (укупорки)
- 3.2.Р.8. Стабильность лекарственного препарата



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.



МОДУЛЬ 4

Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях

- 4.1. Содержание модуля 4
- 4.2. Отчеты об исследованиях
 - 4.2.1. Фармакология
 - 4.2.2. Фармакокинетика
 - 4.2.3. Токсикология
- 4.3. Ссылки на литературу



Доклинические исследования

Доклинические исследования безопасности лекарственных средств, проведенные в государствах, не являющихся членами Союза, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о доклиническом исследовании в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики, эквивалентными требованиям Союза (или не ниже).



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



МОДУЛЬ 5

Отчеты о клинических испытаниях

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



5.3 Отчеты о клинических исследованиях

5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях – должны быть включены результаты исследований биоэквивалентности (проведенных в случаях, когда это необходимо), отчет о валидации биоаналитического метода, данные о концентрациях, фармакокинетики, статистическому анализу

5.3.1.2. результаты доказательства эквивалентности по процедуре биовейвер.

В случае применения процедуры биовейвер в регистрационном досье лекарственного препарата необходимо представить отчет о проведении исследований *in vitro*



Отчеты о проведении исследований биоэквивалентности

- сведения об исследователе (с указанием его рабочего места),
- организации, в которой проводились исследования,
- сроке проведения исследований
- сертификаты аудитов
- подтверждение выбора референтного препарата (или в отдельном официальном письме)
- рекомендация Экспертного комитета по ЛС по выбору референтного препарата (при наличии)
- сертификаты анализа серии референтного и тестируемого препарата
- официальное письмо, подтверждающее соответствие количественного состава и производства исследуемого препарата регистрируемому



Сведения о референтном 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



Сведения о тестируемом препарате

- наименование
- состав
- размер серии
- дату производства
- дату окончания срока годности (по возможности)



К отчету по проведенному исследованию необходимо приложить

- данные лабораторных и инструментальных методов исследования,
- Данные статистической обработки результатов клинических исследований
- Отчет о валидации
- Аналитический отчет
- Отчет о фармакокинетике (данные о концентрации)



Следует представить дополнительную информацию 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).

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**.



Проведение исследований биоэквивалентности не требуется

- Лекарственные препараты для приема внутрь (**I, III класс по БКС**)
- Растворы для приема внутрь (**вспомогательные вещества!**)
- Лекарственный препарат является водным раствором для внутривенного введения
- Парентеральные растворы (например, для внутримышечного и подкожного введения), имеющие одинаковые типы растворителя, действующее вещество в той же концентрации и те же вспомогательные вещества в схожих количествах
- Лекарственный препарат представляет собой раствор для наружного и местного применения (например, капли глазные, спрей назальный или раствор для наружного применения) с той же концентрацией действующего вещества
- Лекарственный препарат является газом
- Эмульсии (не предназначены для контролируемого высвобождения, способ и скорость введения совпадают)



Дополнительные данные для гибридных ЛП

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)



Дополнительные данные для гибридных ЛП

Другой способ применения или другая лекарственная форма: 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)	клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)
Другая дозировка при тех же пути введения (лекарственной форме) и показаниям к применению	данные сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией



Дополнительные данные для гибридных ЛП

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

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



Экспертиза

- Оценка полноты, комплектности и правильности оформления документов;
- Оценка представленных данных по аспектам качества, безопасности и эффективности;
- Проведение лабораторных испытаний на соответствие требованиям НД по качеству и воспроизводимости методик контроля качества;
- Инициирование **при необходимости** внеплановой или плановой фармацевтической инспекции;
- Составление экспертного отчета



- По результатам регистрации лекарственного препарата уполномоченный орган каждого государства-члена, зарегистрировавшего лекарственный препарат, выдает регистрационное удостоверение лекарственного препарата, подтверждающее факт его регистрации.
- Регистрационное удостоверение лекарственного препарата выдается по единой форме и в соответствии с правилами заполнения регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения согласно приложению № 17 к настоящим Правилам уполномоченным органом, зарегистрировавшим лекарственный препарат.



ПРИЛОЖЕНИЕ № 17
к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

ФОРМА
регистрационного удостоверения лекарственного
препарата для медицинского применения
(форма)

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
лекарственного препарата для медицинского применения
ЛП-№ (XXXXXX)-(YY-ZZ)

(номер регистрационного удостоверения)

В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского применения,
настоящее регистрационное удостоверение выдано:



Спасибо за внимание!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения