

ПРИЛОЖЕНИЕ № 21

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

**ФОРМА ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ВНОСИМЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ТИПА I**

Торговое наименование лекарственного средства	
Международное непатентованное наименование	
Дозировка(и) или концентрация(и):	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения:	

Докладчик:	
Дата отчета:	
Крайний срок для представления отзывов:	

Административная информация

Контактное лицо докладчика:	ФИО: телефон/факс: e-mail:
Имена экспертов докладчика (внутренний и независимый):	Качество: ФИО: телефон/факс: e-mail:
	Доклинический: ФИО: телефон/факс: e-mail:
	Клинический:

	ФИО: телефон/факс: e-mail: Фармаконадзор ФИО: телефон/факс: e-mail:
--	--

1. Рекомендация

На основе обзора данных о качестве, безопасности и эффективности, эксперт считает, что тип изменения(ий), в соответствии с приложениями 19, 20 для торгового наименования лекарственного препарата <торговое наименование> <МНН>, при лечении <код МКБ>, для следующего предлагаемого изменения <указать>

[Для правильного понимания области применения изменения следует добавить позицию раздела изменений из приложений 19, 20 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов]

- <одобряется>;
- <может быть одобрен при условии, что удовлетворительные ответы даются по «прочим замечаниям» как это описано в разделе 4>;
- <не одобряется, поскольку вызывает «критические замечания»>.

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

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

Основания для отказа:

[Укажите здесь основания для отказа в случае отрицательного мнения]

2. Научная дискуссия

2.1 Введение

[Введение – это краткое заявление о лекарственном средстве, подаваемом заявителем на внесение изменений и его фармакотерапевтическом действии. Здесь следует кратко остановиться на обосновании (причине) предлагаемого изменения. Если изменение является результатом предыдущей оценки или запроса, например, мер, принимаемых во исполнение каких-либо решений или ПООБа, то следует кратко изложить их предыдущее обсуждение и заключение.]

В целом, в соответствующем разделе(ах) и подзаголовке шаблона заключения на регистрацию (перерегистрацию, внесение изменений) следует придерживаться соответствующих полей по аспектам качества, доклиническим и клиническим аспектам. Информация о следующих частях должна быть включена с подзаголовками при необходимости.]

2.2 Аспекты качества

2.3 Доклинические аспекты

2.3.1 Методы – анализ представленных данных

2.3.2 Результаты

2.3.3 Обсуждение

2.4 Аспекты клинической фармакологии

2.4.1 Методы – анализ представленных данных

2.4.2 Результаты

2.4.3 Обсуждение

2.5 Аспекты клинической эффективности

2.5.1 Методы – анализ представленных данных

2.5.2 Результаты

2.5.3 Обсуждение

2.6 Аспекты клинической безопасности

2.6.1 Методы – анализ представленных данных

2.6.2 Результаты

2.6.3 Обсуждение

[Примечание: в случае если подавалось внесение изменений скомбинированное по нескольким препаратам, и в какой либо из позиций мнения экспертов разделились в отношении группы лекарственных препаратов, то для данной позиции его следует описать отдельно по каждому из лекарственных препаратов.]

2.7 Система фармакологического надзора

Эксперт считает, что система фармаконадзора как описано заявителем отвечает требованиям Надлежащей практики фармаконадзора Союза и обеспечивает достаточные доказательства того, что заявитель пользуется услугами квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор, и имеет необходимые средства для уведомления о любой неблагоприятной реакции, которая может произойти либо в странах Союза или в третьей стране.

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

<список недостатков>

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

2.8 План управления рисками

[Эксперт должен провести первую общую оценку приложения, вместе с идентификацией каких-либо серьезных проблем в ПУР (План по управлению риском). Если в уполномоченной экспертной организации государства-члена Союза созданы организационные структуры, отвечающие за работы в области фармаконадзора (далее – ОСОРОФ), то их консультации для экспертов были бы полезными при заполнении данного раздела заключения. Это включает в себя особые выводы в части доклинической безопасности, пробелы в клиническом пакете изучения фармакологии лекарственного препарата, потенциальные сигналы безопасности в рамках клинических испытаний и т.д. На этом этапе

особенно важно, чтобы проблемы безопасности идентифицировались (важные выявленные риски, важные потенциальные риски, важная недостающая информация). Это тем более важно, если эти вопросы не были определены заявителем в досье ранее и, следовательно, вряд ли будут отражены в ПУР в последующем.

ОСОРОФ обеспечивает эксперта также рекомендациями по оценке ПУР. Этот совет будет частично основан на экспертных оценках досье, следовательно экспертные отчеты по модулям М3-М5 (приложения 6-8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств на территории Союза) станут важным источником информации для эксперта.

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

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

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

2.9 Изменения в Общей характеристике лекарственного препарата

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

Держателем регистрационного удостоверения (ДРУ) предложены следующие изменения в ОХЛП: *<перечислить изменения>*

Докладчик запрашивает по причинам, рассмотренным подробно выше [см. научную дискуссию выше] *<следующие>* *<дополнительные>* поправки к ОХЛП: *<Включите краткое описание пунктов, где предлагаются дальнейшие поправки к предполагаемым изменениям и причины этих запросов.>*

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

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

<Результаты пользовательского тестирования с целевыми группами пациентов относительно ИМП (ЛВ), представленные держателем регистрационного удостоверения показывают, что ИМП (ЛВ) соответствует критериям удобочитаемости, изложенным в Единых требованиях к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу>.

или

<Результаты пользовательского тестирования с целевыми группами пациентов относительно ИМП (ЛВ), представленные держателем регистрационного удостоверения показывают, что ИМП (ЛВ) не отвечают критериям для удобства чтения, изложенным в Единых требованиях к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу. Заявитель должен рассмотреть приведенные ниже несущественные (другие) замечания, касающиеся пользовательского тестирования с целевой группой пациентов касательно ИМП (ЛВ)>.

или

<Полное пользовательское тестирование с целевыми группами пациентов относительно ИМП (ЛВ) на основе сводного отчета <название(я) продукта(ов)> не выполнялось. Сводный отчет, представленный заявителем, был признан приемлемым/неприемлемым>.

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

2.10 Прямое информирование медицинских работников

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

[Следует привести общие детали целевой аудитории ПИМР.]

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

[Следующие педиатрические разделы по значимости и соответствию могут быть включены только если необходимо для данного варианта]

2.11 Значение несоответствий педиатрических исследований

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

3 Общее заключение и воздействие на баланс польза/риск

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

При ограниченном количестве данных, которые рассматриваются как «ключевые» для обеспечения положительного соотношения (превышения) пользы над ожидаемым риском их выполнение может быть поставлено экспертом в условии выдачи регистрационного удостоверения. В случае, если вопросы были определены для включения в приложение В как условия, используйте приведенное ниже заявление. Любая мера, определенная как условие должна быть хорошо мотивирована в заявлении, а именно необходимость для условия должна быть объяснена в контексте положительного баланса польза/риск.]

Эксперт считает следующие меры необходимыми:

<представить перечень запросов по доклиническим мерам>,

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

<представить перечень запросов по эффективности препарата>, <представить перечень запросов по фармаконадзору>.

[В случае запросов эксперта, связанных с безопасностью (т.е. совокупного анализа безопасности, который должен быть представлен), следует указать:]

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

[Примечание: в случае, если подавалось внесение изменений, скомбинированное по нескольким препаратам, и в какой либо из позиций мнения экспертов разделились в отношении группы лекарственных препаратов, то для данной позиции его следует описать отдельно по каждому из лекарственных препаратов.]

ПООБ: определить требования к периодичности подачи, только если она отличается от нормального цикла ПООБ.

Эксперт рекомендует держателю регистрационного удостоверения продолжать представлять 6 месячный/годовой ПООБ.

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

Рекомендации эксперта относятся к следующим новым условиям регистрации:

<указать условия>

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

Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства

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

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

Обязательство завершить послерегистрационные действия

Держатель регистрационного удостоверения должен завершить, в установленные сроки, следующие действия:

Описание	Дата выполнения

Условия или ограничения в отношении безопасного и эффективного использования лекарственного средства, которое будет осуществляться государствами-членами.

[Актуальные мероприятия по минимизации рисков, которые будут осуществляться государствами-членами должны быть перечислены

здесь. Они должны отражать информацию из предыдущего раздела, до тех пор, пока не появится работа по минимизации риска для конкретного государства-члена.

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

Педиатрические данные

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

4. Запрос дополнительной информации

4.1. Критические замечания

[Классификация замечаний

«Критические замечания» – такие замечания делают невозможным регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя несколько вопросов, в этом случае следует использовать нумерованные списки и подзаголовки. Критическое замечание должно быть понятно и четко

изложено. Для этого могут потребоваться подробные комментарии со ссылками на соответствующие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства) Союза.

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

«Несущественные (другие) замечания» – такие замечания могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о лекарственном препарате (например, ОХЛП, листок-вкладыш, маркировка). Несущественные (другие) замечания необходимо устранить до получения регистрационного удостоверения, в противном случае в регистрации может быть отказано.

Формулировка замечаний должна содержать четкое научное обоснование поднятых в замечании вопросов.]

Аспекты качества

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

Доклинические аспекты

Клинические аспекты

4.2. Несущественные (другие) замечания

Аспекты качества

Доклинические аспекты

Клинические аспекты

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

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

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

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

При ограниченном количестве данных, которые рассматриваются как «ключевые» для обеспечения положительного соотношения (превышения) пользы над ожидаемым риском их выполнение может быть поставлено экспертом в условие выдачи регистрационного удостоверения. В случае, если вопросы были определены для включения в приложение В как условия, используйте приведенное ниже заявление. Любая мера, определенная как условие должна быть хорошо

мотивирована в заявлении, а именно необходимость для условия должна быть объяснена в контексте положительного баланса польза/риск.].

Эксперт считает необходимыми следующие меры: *<представить доклинические вопросы>*, *<представить вопросы, связанные с фармакологией>*, *<представить вопросы, связанные с эффективностью>*, *<представить вопросы, связанные с безопасностью>*

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

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

[Примечание: в случае рассмотрения заявления, подаваемого для группы лекарственных препаратов, мнения эксперта относительно возможности группирования и/или разделения информации по каждому из наименований в группе для каждого продукта должен быть отражен в рамках дискуссии с представителями ОСОРОФ уполномоченной экспертной организации. Если изменение по какой то части наименований в группе было изъято, это также должно быть отражено в обсуждении.

ПООБ: определить требования к частоте представления только в случае, если она отличается от нормального цикла ПООБ.]

Эксперт рекомендует держателю регистрационного удостоверения продолжать представлять 6 месячный/годовой ПООБ.

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

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

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

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

[Дополнительные мероприятия минимизации риска, например: контроль распределения лекарственного препарата, обучающие материалы, программа по предотвращению беременности, но исключая информацию, изложенную в ОХЛП, которые будут выполнены держателем регистрационного удостоверения должны быть перечислены в этом разделе.]

8. Обязательство завершить отдельные мероприятия в послерегистрационном периоде

Если экспертом согласовывается возможность для держателя регистрационного удостоверения завершения отдельных мероприятий несущественным (другим) замечаниям в послерегистрационный период, то он должен согласовать установленные сроки и следующие им действия:

Описание действия	Дата выполнения

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

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

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

Нет данных.

или

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

или

В результате дискуссии ОСОРОФ не пришел к единому выводу относительно необходимости введения условий и ограничений на данный лекарственный препарат. Позиция ОСОРОФ прилагается в отдельном приложении.

10. Педиатрические данные

[Внимание! Если наблюдалось подтверждение сигнала среди детей для представления этого изменения или, если это представление включает в себя педиатрические исследования, упомянутые в ОХЛП,

следует использовать подходящие руководства в области педиатрии при оценке данных изменений.]

Приложение А:

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

Приложение В:

Контрольный лист проверки качества документов для рассмотрения результатов тестирования пользователей

ИНФОРМАЦИЯ О ПРОДУКТЕ

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

Полный отчёт пользовательского тестирования да нет
предоставлен

Сводный отчёт предоставлен да нет

- Основания для связующего тестирования, исходя из обоснования:

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

другое

Обоснование связующего тестирования приемлемо? да нет

(Если полный отчёт пользовательского тестирования или сводный отчёт не предоставлен, то необходимо привести обоснование.)

Обоснование непредставления отчёта приемлемо?

да нет

(Примеры причин, не считающихся приемлемым обоснованием отсутствия пользовательского тестирования, приведены далее:

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

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

1. Техническая оценка

1.1 Набор

Опрошенная популяция приемлема?

да нет

Комментарии (дополнительная)
информация _____

1.2 Вопросник

Количество вопросов _____ является достаточным?

да нет

Вопросы охватывают важные аспекты (безопасность) ЛВ?

да нет

Комментарии (дополнительная)
информация _____

1.3 Временные аспекты

Время, предоставленное для ответа на вопросы, приемлемо?

да нет

Продолжительность интервью приемлема?

да нет

Комментарии (дополнительная)
информация _____

1.4 Процедурные аспекты

Раунды тестирования, включая пилотный раунд

Комментарии (дополнительная)
информация _____

1.5 Аспекты интервью

Интервью проведено структурированным (организованным) способом? да нет

Комментарии (дополнительная)
информация _____

2. Оценка ответов

2.1 Система оценки

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

Комментарии (дополнительная)
информация _____

2.2 Рейтинговая система вопросов

Количественная оценка ответов приемлема? да нет

Комментарии (дополнительная)
информация _____

3. Обработка данных

Данные должным образом фиксируются и документируются? да нет

Комментарии (дополнительная)
информация _____

4. Аспекты качества

4.1 Оценка диагностических вопросов

Методология соответствует Приложению Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу?

да нет

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

да нет

Комментарии (дополнительная)

информация _____

4.2 Оценка макета и дизайна

Общие принципы дизайна Приложению Единых требований к общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения и листку-вкладышу соблюдены?

да нет

Текст изложен на языке понятном для пациентов?

да нет

По макету легко ориентироваться?

да нет

Применение схем приемлемо?

да нет

Комментарии (дополнительная)

информация _____

5. Качество диагностики/оценки

Какие-либо слабые стороны в ЛВ выявлены?

да нет

Слабые стороны надлежащим образом устранены?

да нет

Комментарии (дополнительная)

информация _____

6. Заключение

Главные задачи пользовательского тестирования достигнуты?

да нет

Заключение заявителя верно?

да нет

Общее впечатление от методологии

положительное

отрицательное

Общее впечатление от структуры

листка-вкладыша

положительное

отрицательное

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (РЕЗЮМЕ)