

ПРИЛОЖЕНИЕ № 13

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского
применения

УКАЗАНИЯ **по составлению экспертного отчета по оценке результатов** **доклинических (неклинических) исследований**

При работе над отчетом необходимо учитывать следующие аспекты:

Отчет должен быть в достаточной степени детализирован для возможности проведения его повторной оценки другими экспертами уполномоченных органов и организаций государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз).

В отчете должны быть описаны наиболее характерные результаты исследований, особенно касающиеся недостатков, а также поставлены обоснованные замечания, которые предъявляются заявителю. Данные замечания должны быть также перечислены в сводном экспертном отчете «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для правильного представления источников информации, указанных в отчете, (включая специфические разделы досье – общее описание, сводная информация, отчеты об исследованиях) необходимо использовать перекрестные ссылки на документы досье, ссылки на литературу и другие источники.

Критическая оценка (например, комментарии к достоверности и интерпретации данных, заключения) должна быть указана в подразделах «Комментарий эксперта», которыми заканчивается каждый из разделов отчета. При необходимости можно использовать

формулировку *«Критическое замечание – см. предлагаемый список замечаний»*.

В отчете должно быть указано, влияют ли полученные результаты на обеспечение безопасности применения лекарственного препарата у человека и существует ли необходимость в проведении дополнительной экспертизы для оценки таких последствий (например, имеются данные о канцерогенном действии, но рецепторы у исследуемого вида животных и человека различны).

В отчете также должны быть особым образом подчеркнуты те данные, которые необходимо включить в общую характеристику лекарственного препарата (далее – ОХЛП).

Ссылки на информацию, являющуюся конфиденциальной и не предназначенную для сведения заявителя (например, ссылки на отчет об оценке другого лекарственного препарата), должны быть четко отмечены как «Конфиденциальная информация» и выделены желтым фоном. Эти разделы должны быть изъяты из отчета перед его отправкой заявителю.

По возможности, представление информации должно быть выполнено в виде таблиц, графиков и рисунков; примеры которых даны в приложении 6 к настоящим Правилам регистрации и должны использоваться при необходимости. В таблицах с данными по фармакокинетике и токсикокинетике должно быть указано количество животных и значение стандартного отклонения для каждого параметра. Для исследований при многократном введении необходимо уточнить день взятия образцов для токсикокинетического анализа. В отчет об оценке допускается включение таблиц из досье препарата. При этом следует приводить соответствующие ссылки.

В шаблон отчета приложения 6 к настоящим Правилам добавлено

несколько отдельных страниц, предназначенных для списка сокращений и списка литературы; эти страницы следует заполнить при необходимости.

В качестве шрифта основного текста рекомендуется использовать гарнитуру Times New Roman, кегль не менее 11 пт. В случае, если объем отчета превышает 7 листов следует сделать оглавление для облегчения ориентирования в тексте экспертного отчета.

При подготовке отчета эксперт также может использовать акты органов Союза по составлению регистрационного досье в формате общего технического документа (ОТД).

ЭКСПЕРТИЗА ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) АСПЕКТОВ

1. Введение

1.1. Тип заявки и вопросы разработки

Тип заявки.

Укажите тип заявки на получение регистрационного удостоверения (ссылка на юридическое основание заявки), например, заявка на оригинальный лекарственный препарат, заявка на основе компиляции собственных и сторонних данных, заявка на основе общепринятого применения, заявка на биологический препарат и т.п., а также уточните наличие приемлемых обоснований для отказа от определенных исследований или замены оригинальных исследований данными из литературных источников. Если какие-либо исследования существуют только в форме публикаций, важно уточнить, обладают ли они достаточным качеством для возможности проведения всестороннего анализа наиболее критических данных.

Каждый основной раздел отчета об оценке (модули 4 и 5) должен содержать данные, представленные в соответствии с требованиями

Приложения 1 к настоящим Правилам регистрации. Типы исследований, описываемых в каждом разделе, должны быть указаны со всеми номерами параграфов (пунктов, разделов), как это указано в Приложении 1 к настоящим Правилам регистрации. В отношении каждой разновидности исследований после выделения основных и вспомогательных данных, необходимо оценить, представлены ли основные данные собственными отчетами о проведенных доклинических (неклинических) и клинических исследованиях («оригинальные данные»), библиографическими ссылками, их комбинациями, либо такие данные отсутствуют.

Представленные данные должны оцениваться с учетом типа заявки, других нормативных требований, действующих методических рекомендаций и научных критериев.

Если характер представления данных отличается от существующих требований, необходимо провести оценку приемлемости каждого из обоснований такого отклонения. В частности, обоснованию подлежит отсутствие информации о доклинических/клинических испытаниях или исследованиях, использование библиографических ссылок, заменяющих полностью или частично данные об основных исследованиях.

Если заявитель использует данные из научных публикаций, либо такие данные применяются в контексте экспертного отчета, необходимо указывать ссылки, позволяющие четко идентифицировать каждую публикацию. Следует рассмотреть возможность составления списка литературы, если в отчете используется большое число ссылок. При необходимости, следует точно сформулировать мнение эксперта относительно публикации (например, если статья используется не только в качестве ссылки на данные, но и в контексте обсуждения).

В следующей таблице представлены примеры обоснований и их

экспертных оценок.

Обоснование	Оценка
Приложением 1 к Правилам регистрации предусмотрены специальные исключения для невыполнения исследований	Укажите данные исключения и подтвердите причины, по которым заявка удовлетворяет заложенным в этих исключениях условиям.
Предусмотрены специальные особенности исследований рекомендациями Союза или методическими руководствами государства-члена	Укажите соответствующие методические документы и предполагаемые особенности, а также подтвердите причины, по которым заявка удовлетворяет заложенным в этих особенностях условиям
Учитывая уровень научных знаний, проведение определенных клинических исследований считается не соответствующим этическим нормам ¹ , либо проведение определенных видов испытаний на животных рассматривается, как излишнее ввиду возможности использования альтернативных оценок (например, некоторые токсикологические испытания не считаются необходимыми, учитывая большой клинический опыт)	Рассмотрите, какие данные являются основой научных знаний, значимость и надежность таких данных, и оцените достоверность любых экстраполяций. Опираясь на эти данные, оцените, приведет ли повторное проведение определенных испытаний/тестов (или проведение дополнительных тестов) к увеличению научной базы, которое было бы существенно для оценки соотношения «польза/риск» и предоставления адекватной информации для пациентов и врачей. Рассмотрите все отклонения от стандартных планов разработки лекарственного препарата, в частности, в отношении времени проведения испытаний на животных и проведения клинических исследований, описанных в нормативных правовых актах и действующих рекомендациях; проанализируйте влияние таких отклонений на окончательную оценку профиля «польза/риск».
Заявитель не может представить полные данные по эффективности и безопасности препарата при его использовании в нормальных условиях («исключительные обстоятельства» или «условная регистрация»)	Для вынесения заключения о возможном одобрении в исключительных обстоятельствах, эксперту следует оценить обоснованность причин, согласно разделу «Специальные условия при принятии решения о регистрации лекарственного препарата» Правил регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в ЕАЭС. Для одобрения заявки в варианте «условной регистрации» эксперт должен оценить обоснованность причин, согласно разделу «Специальные условия при принятии решения о регистрации лекарственного препарата» Правил регистрации и экспертизы лекарственных

¹ В соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики (GCP) Евразийского экономического союза, законодательством государств-членов Союза в отношении гуманного обращения с животными.

	препаратов в ЕАЭС и отметить необходимость ежегодного одобрения заявки. Условная регистрация, как правило, не обязывает к включению в заявку доклинической информации – исключениями являются случаи регистрации, обусловленные «чрезвычайными ситуациями».
--	---

Вопросы разработки.

Опишите программу разработки по доклиническим исследованиям с точки зрения предлагаемых показаний к применению и режима дозирования (укажите, существуют ли показания по применению у детей). Укажите, соответствует ли объем проведенных исследований методическим руководствам и рекомендациям Союза и национального законодательства государства-члена.

Укажите, запрашивает ли заявитель проведение оценки и выполнение необходимых критериев экспертизы в ускоренном порядке.

Для случая «исследования биоподобия» необходимо описать, обосновать и оценить стратегию разработки, выбранную компанией, с учетом соответствующих методических руководств. В случае биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов следует использовать соответствующие нормативные правовые акты Союза. Необходимо провести тщательный сравнительный анализ для того, чтобы показать, что биоаналогичный и референтный препараты, который уже зарегистрирован в Союзе, имеют схожие профили в отношении качества, безопасности и эффективности. В части отчета, посвященной оценке качества, необходимо в табличном виде представить подробную информацию о референтном препарате (наименование, дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации в Союзе), а также полные сведения о сериях препарата (номер серии, страна производства), которые использовались при сравнении показателей

качества, доклинических и клинических данных.

Указать, был ли согласован с национальными уполномоченными органами и организациями, осуществляющими экспертизу лекарственных препаратов план исследования препарата у детей (как с отсрочкой, так и без таковой) или отказ от такого плана для конкретного препарата (либо этот отказ распространяется на весь класс лекарств). Кратко опишите условия и основные требования к Плану исследования препарата у детей в отношении доклинических аспектов (там, где это возможно) и приведите соответствующую информацию о текущем статусе доклинических исследований (завершенные исследования, продолжающиеся исследования и т.п.).

Сообщите, получал ли заявитель научное консультирование или содействие в составлении протокола (если да, то когда), опишите проблемные вопросы и укажите, использовал ли заявитель полученные рекомендации.

Укажите, был ли присвоен лекарству статус орфанного препарата (если да, то когда). Если необходимо, сообщите о данном решении в отношении сходных по механизму действия препаратов.

В случае если для исследований частично использовались серии препарата, не предназначенные для продажи на рынке, необходимо провести оценку квалификации новых примесей (при наличии таковых).

1.2. Аспекты надлежащей лабораторной практики (GLP)

В данном разделе, а также в сводном экспертном отчете «Оценка безопасности, качества, эффективности», должно быть указано наличие декларации о соответствии требованиям Правил надлежащей лабораторной практики Союза (GLP).

Данный раздел, в частности, посвящен описанию следующих

вопросов:

- любых проблем, связанных с соответствием требованиям надлежащей лабораторной практики, выявленным в ходе оценки представленных отчетов (правильность данных или соответствие требованиям протокола);

- рассмотрение вопроса о необходимости проведения инспекции для контроля соблюдения норм надлежащей лабораторной практики.

Для запроса о проведении инспекции на соответствие требованиям Правил Надлежащей лабораторной практики Союза (GLP) необходимо:

- обратиться в национальный фармацевтический инспекторат;
- определить вместе с инспекторатом исследования, объекты и специфические вопросы или проблемы, имеющие отношение к проведению инспекции;

- подготовить официальный запрос на проведение инспекции, который подается на рассмотрение инспекторов и дальнейшее согласование с уполномоченными экспертными организациями государств-членов, после чего запрос утверждается уполномоченными органами и включается в план инспекций (90 или 120 день).

2. Фармакология (Модули 2.6.2 и 4.2.1)

•Краткое описание

В этом разделе необходимо дать описание действующего вещества, механизма действия и краткое обоснование разработки препарата в соответствии с предлагаемым показанием к применению.

Для биоаналогичных (биоподобных) лекарственных препаратов в данном разделе необходимо отразить сравнительный характер исследований и обоснование программы доклинической разработки. (В конце раздела в пункте «обсуждение» можно проанализировать результаты исследований).

•Физическо-химические свойства

Следует заполнить предлагаемую форму таблицы в соответствии с разделом Приложения 3 к Правилам регистрации. При невозможности заполнения отдельных полей таблицы следует сделать об этом отметку и оценить критичность отсутствующей информации.

2.1. Первичная фармакодинамика

В этом разделе описываются фармакодинамические исследования, по оценке действующего вещества в отношении основного (целевого) заболевания, исходя из предполагаемых показаний к применению, включая следующие вопросы:

- подтверждение концепции (*in vitro* и *in vivo*) и механизм действия;
- наличие животных моделей, соответствующих предлагаемым показаниям к применению и пригодных для межвидового анализа;
- активность (например, ED₅₀), включая виды животных, используемых в токсикологических исследованиях;
- предварительные фармакокинетические параметры (концентрация в плазме) на животных (при наличии таких данных);

- продолжительность/обратимость эффектов, профили резистентности (противоинфекционные препараты);
- фармакологически активные метаболиты (относительный вклад в фармакодинамику);
- иммунологические свойства, включая антигенную специфичность для моноклональных антител.

Для противомикробных препаратов необходимо привести описание механизма действия, спектра активности *in vitro*, включая распределение «диких» штаммов по значениям минимальных подавляющих концентраций (при наличии таких данных), постантибиотических эффектов и механизма резистентности. В качестве примера следует привести данные об эффективности *in vivo* на животных в отношении разных видов бактерий. В данном разделе (как и в разделе, посвященном фармакокинетики) можно описать взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, определенными на животных. В разделе, посвященном клиническим данным, должны приводиться перекрестные ссылки на эту информацию.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов:

Набор («батарея») тестов изучения связывания с рецепторами или тестов, выполненных на клетках (которые могут быть доступны в результате проведенного ранее изучения качества препарата на биологических системах) – основной элемент сравнительного анализа, проводимого с целью оценки различий в реактивности и определении их вероятного причинного фактора.

Исследования на животных, должны были быть спланированы таким образом, чтобы представлять максимальный объем информации для сравнения референтного препарата и биоаналогичного препарата, который в последующем использовался в клинических исследованиях.

Такие исследования должны проводиться на релевантных видах животных с использованием наиболее современных технологий.

2.2. Вторичная фармакодинамика

Данный раздел посвящен описанию фармакологических эффектов, не связанных с первичной терапевтической активностью. При необходимости, укажите информацию о скрининге(ах) результатов взаимодействия с рецепторами.

Для моноклональных антител необходимо дать подробную информацию об иммунологических свойствах, которые отличаются от предполагаемых, в том числе о комплимент-связывающих свойствах и любых непредусмотренных видах реактивности и/или цитотоксичности в отношении тканей человека, отличных от тканей-мишеней для данного препарата. Подобные исследования перекрестной реактивности могут проводиться с использованием различных тканей человека, и информация о таких исследованиях должна содержаться в этом разделе.

2.3. Фармакологическая безопасность

В данном разделе рассматриваются следующие вопросы:

«Батарея» основных тестов (в соответствии с GLP):

- сердечно-сосудистая система (включая удлинение интервала QT в исследованиях *in vitro/in vivo*);
- центральная нервная система;
- дыхательная система;

Прочие тесты – например, почки, желудочно-кишечный тракт и т.д.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов, как правило, не требуется проведения других рутинных токсикологических исследований,

например, исследования фармакологической безопасности, кроме случаев, когда проведение таких тестов обусловлено результатами исследований токсичности многократного введения.

2.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Потенциальные фармакодинамические лекарственные взаимодействия могут включать:

- взаимодействия на уровне рецепторов;
- возможное совместное применение препаратов в условиях клинической практики;
- сообщения о нежелательных реакциях, полученные в ходе исследований фармакологической безопасности, фармакокинетики/метаболизма или токсикологии.

2.5. Общее заключение эксперта по фармакологии

Содержание данного раздела может быть перенесено в модуль сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для того, чтобы у лиц, работающих в последующем с отчетом имелась возможность полностью оценить все значимые результаты, необходимо особенно тщательно подойти к работе над данным разделом.

Кратко следует описать основные результаты фармакологических исследований и проанализировать пригодность моделей, использованных для предполагаемых терапевтических показаний.

Также следует кратко указать результаты исследований фармакологической безопасности, особо подчеркнув данные, которые могут указывать на возможные нежелательные реакции у человека.

В качестве альтернативного варианта, в данном разделе могут содержаться только основные выводы, что требует отдельной разработки раздела «Краткое описание».

Следует выделить разделы «доклинического обзора» представленного досье препарата, с которыми эксперт согласен или не согласен, и дать комментарии относительно пригодности использованных в нем формулировок и сведений для ОХЛП. Следует проверить соответствие текста в досье и ОХЛП (в частности, в разделе 5.3 «Данные доклинических исследований безопасности», а также в разделах 4.3 «Противопоказания», 4.5 «Лекарственные взаимодействия», 4.6 «Беременность и кормление грудью», 5.1 «Фармакодинамические свойства»), а также убедиться в том, что вся информация, содержащаяся в ОХЛП, полностью подтверждена результатами научной экспертизы.

3. Фармакокинетика (Модули 2.6.4 и 4.2.2)

• Фармакокинетические исследования

В данном разделе приводится краткий обзор исследований. Описание токсикокинетических исследований следует приводить в разделе, посвященном токсичности при многократном введении.

3.1. Методы исследований

Отчет об оценке должен содержать краткое рассмотрение биоаналитических методик и их валидации. При токсикокинетических исследованиях методики должны соответствовать требованиям надлежащей лабораторной практики.

Необходимо четко указать концентрации в единицах измерения, например, моль/л или мг/мл и, по возможности, приводить данные в той же размерности.

Эксперт при оценке должен дать комментарий относительно наличия данной информации и любых несоответствиях между исследованиями.

3.2. Абсорбция

Перечень рассматриваемых вопросов в данном разделе может включать (но не исчерпываться приведенным списком) следующее:

– если применимо, описывается место абсорбции для лекарственных форм для приема внутрь (как правило, неизвестно, в каких именно отделах желудочно-кишечного тракта происходит всасывание);

– кинетика при однократном и многократном применении;

– пропорциональность кинетики доз;

– половые различия (при наличии таковых);

– межвидовое сравнение (необходимо включить данные о видах животных, используемых в токсикологических исследованиях, и информацию по применению у человека);

– абсолютная биодоступность;

– образование нейтрализующих антител (для биотехнологических препаратов).

Рекомендуется представление данных в табличном виде, включая информацию о видах животных, дозах, способе введения препарата, параметрах C_{\max} , t_{\max} , AUC, $t_{1/2}$, V_d , Cl_t и $f\%$ (как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации). Если фармакокинетика является линейной, достаточным будет описать данные по одной из групп (доз).

3.3. Распределение

В этом разделе необходимо рассмотреть следующие вопросы:

- метод, применяемый в исследованиях по изучению распределения в тканях (например, автордиографический анализ);
- связывание с белками (альбумином и др.) у различных видов животных с оценкой несвязанной фракции вещества, в том числе, у человека;
- если применимо, распределение в форменных элементах крови (не является постоянным обязательным видом исследований);
- исследования проникновения через плаценту;
- связывание с меланином (специальное исследование на пигментированных крысах!);
- отдельно следует оценить данные по выведению препарата с грудным молоком.

Следует привести сведения о степени распределения в возможных органах-мишенях в контексте токсичности и кумуляции препарата в тканях (там, где это возможно) (особенно, при наличии тканеспецифичных нежелательных реакций в тканях, в которых наблюдается кумуляция).

Необходимо детально рассмотреть вопрос о связывании вещества с белками плазмы. Следует привести данные о применении препарата у человека и провести межвидовое сравнение. Следует оценить необходимость сравнения значений концентраций несвязанной фракции вещества у различных видов.

При наличии признаков, указывающих на связывание с меланином, следует рассмотреть вопрос о необходимости оценки фототоксичности, например, с учетом степени поглощения света; также необходимо рассмотреть возможность связывания с ДНК.

При необходимости, в данном разделе следует описать характер распределения исходного препарата в сравнении с распределением его

метаболитов.

3.4. Метаболизм

В данном разделе должна быть рассмотрена следующая информация:

– химическая структура и содержание метаболитов в биологических средах (в виде таблицы);

– возможные пути метаболизма (при наличии в досье, следует дополнить схемой);

– пресистемный метаболизм (эффекты первого прохождения через ЖКТ/печень);

– метаболизм *in vitro*, главным образом, исследования цитохрома P₄₅₀ (микросомального): сродство, специфичность субстрата к изоформам, исследования ингибирующей активности (при положительном результате, тип ингибирования: обратимое, суицидное), лекарственные взаимодействия (клинические значимые взаимосвязи). При необходимости, описываются реакции немикросомального окисления, восстановления, гидролиза;

– индукция ферментов;

– вторая стадия (конъюгация) метаболизма (главным образом, в исследованиях *in vivo*).

Следует сравнить характер метаболизма у человека и животных.

Необходимо указать, имеют ли место видоспецифичные метаболиты, особенно в случае, если животные, используемые в испытаниях безопасности препарата, не образуют метаболитов, обнаруживаемых у человека;

Эта информация является важной частью оценки пригодности используемых моделей животных.

3.5. Выведение

В данном разделе следует, по возможности, использовать табличное представление данных (см. соответствующий пример в Приложении 3 к Правилам регистрации). Опишите пути выведение препарата, которые являются значимыми для оценки органоспецифической токсичности.

При наличии существенных различий в способах выведения (в том числе метаболитов) у животных и человека, пути выведения у животных могут быть менее значимыми в контексте оценки токсичности, связанной с соответствующим органом, отвечающим за выведение у человека.

В этом разделе следует также привести данные и комментарии по материальному балансу.

3.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия

Следует уделить основное внимание взаимодействию с лекарственными препаратами, которые могут потенциально использоваться в комбинированной терапии с исследуемым препаратом в клинической практике.

3.7. Другие фармакокинетические исследования

В необходимых случаях, следует использовать в данном разделе подзаголовки:

исследования, проводимые на молодняке животных;

исследования, проводимые на беременных животных;

исследования, проводимые с использованием моделей животных с определенной болезнью.

3.8. Общее заключение эксперта по фармакокинетике

Содержание данного раздела может быть перенесено в модуль сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для того, чтобы у лиц, работающих в последующем с отчетом имелась возможность полностью оценить профиль соотношения «польза/риск», необходимо особенно тщательно подойти к работе над данным разделом.

Следует выполнить общий обзор наиболее важных фармакокинетических характеристик. Прокомментировать пригодность использованных моделей животных при изучении токсичности для оценки безопасности применения лекарственного средства у человека: в частности, в отношении возможных различий в путях метаболизма. К другим важным аспектам относятся существенные различия в показателях абсорбции/биодоступности, межиндивидуальной/межвидовой вариабельности, скорости элиминации (различные значения $t_{1/2}$) и т.п.

Затем следует описать прочие вопросы, имеющие важное значение для оценки безопасности, например, характер распределения в органах-мишенях, пути выведения, фармакологически активные метаболиты. Описать выявленные межвидовые отличия и провести сравнение с возможной клинической ситуацией.

В качестве варианта, в данном разделе могут содержаться только основные выводы, и в таком случае, текст модуля сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности» должен прорабатываться отдельно.

Следует проверить соответствие текста в досье и ОХЛП (в частности, в разделе 5.3 «Данные доклинических исследований

безопасности», а также в разделах 5.2 «Фармакокинетические свойства», 4.3 «Противопоказания», 4.5 «Лекарственные взаимодействия», 4.6 «Беременность и кормление грудью»), а также убедиться в том, что вся информация, содержащаяся в ОХЛП, полностью подтверждена результатами научной оценки.

4. Токсикология (Модули 2.6.6 и 4.3.3)

4.1. Токсичность при однократном введении

В данный раздел необходимо включить информацию с продолжительностью наблюдения от 14 дней для стандартного исследования, проводимого в соответствии с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики Союза (GLP) и сделать краткое заключение о том, выявили ли проведенные исследования ярко выраженные или слабые реакции острой токсичности.

Рекомендуется привести данные о приблизительном уровне летальной дозы или наблюдаемой максимальной не летальной дозы.

Следует описать клинические признаки острой токсичности (кратко), характер и время летального исхода (до окончания срока наблюдения/в тот же день, либо с отсрочкой).

При необходимости, привести сведения об органах-мишенях, результатах патоморфологического исследования.

4.2. Токсичность при многократном введении

Информация об основных исследованиях должна быть разбита по видам животных и путям введения препарата. Следует прокомментировать общее соответствие программы исследований требованиям Правил надлежащей лабораторной практики Союза (GLP) и

все имевшие место отклонения от нее (например, контаминация животных контрольной группы).

Следует привести краткое описание плана исследований (линия животных, путь введения, режимы дозирования, количество/пол/группы животных, группы восстановления, если таковые имелись, токсикокинетические исследования – в случае проведения последних).

Необходимо подробно описать основные результаты исследований, а именно: летальные исходы, динамику масса тела, релевантные лабораторные данные, патоморфологические изменения в органах-мишенях, зависимость изменений от дозы, время наступления реакции, степень тяжести реакции, различия в токсических эффектах и их продолжительность в зависимости от вида и пола животных.

Указать значение уровня невыявления нежелательного воздействия (NOAEL) для различных видов животных в случае установления такового, описать взаимосвязь между экспозицией данной дозы у животных и экспозицией максимальной рекомендуемой дозы препарата у человека (предел экспозиции).

В данный раздел также необходимо включить данные о том, была ли обнаружена обратимость реакций в группе восстановления.

Следует прокомментировать информацию о токсикокинетических параметрах (линейность, зависимость от пола, кумуляция).

Для облегчения понимания значительного объема информации, представленного в данных тестах, рекомендуется использовать таблицы или рисунки.

Следует подчеркнуть главные результаты исследований; кратко описать механизм действия препарата и предел экспозиции для клинического применения лекарственного препарата.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов, как правило,

проводится, только одно исследование токсичности при многократном введении, включая изучение токсикокинетических параметров. Токсикокинетические данные включают определение титров антител, перекрестной реактивности и нейтрализующей способности. Данные исследования позволяют определить значимые отличия токсических и/или иммунных ответов между биоаналогичным и референтным препаратом.

Как правило, для биоаналогичных (биоподобных) препаратов не требуется проведение иных стандартных токсикологических исследований, включая исследования репродуктивной токсичности, мутагенного и канцерогенного действия, за исключением случаев, когда этого требуют результаты исследований токсичности при многократном введении.

- ***Токсикокинетика***

В данном разделе должны быть указаны также данные по кинетике, полученные на основе анализа образцов плазмы у животных контрольной группы.

4.3. Генотоксичность

Кратко следует описать все проведенные исследования.

Необходимо выполнить группировку проведенных тестов согласно «уровню» генотоксичности, т.е. в соответствии с мутагенным действием (индукцией мутаций генов), хромосомными абберациями (кластогенностью) *in vitro*, хромосомными абберациями (кластогенностью) *in vivo*, первичным повреждением ДНК и другими генотоксическими эффектами.

Рекомендуется представить результаты исследований в табличном виде (как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3

к Правилам регистрации) с добавлением, при необходимости, комментариев в виде текста.

Если испытания *in vitro* не дали значимых результатов, достаточно привести только табличные данные.

В этом разделе необходимо рассмотреть вопрос пригодности видов животных, использованных в тестах *in vivo*, а также системы, применяемой для изучения метаболизма (например, S9-фракция) в испытаниях *in vitro*, проводя их сравнение с путями метаболизма у человека.

Для тестов *in vivo* всегда следует указывать информацию об уровне экспозиции (см. токсикокинетические исследования).

Вопросы, которые следует отразить при оценке испытаний на генотоксичность включают:

В случае испытаний *in vitro*:

- какие использованы штаммы/клетки и конечные точки;
- выбор используемых концентраций;
- стабильность в среде (контроль концентрации/продуктов распада);
- метаболизирующая система;
- положительный и отрицательный контроль;
- продолжительность терапии/время отбора образцов;
- критерии положительного ответа;
- взаимосвязь «концентрация-ответ»;
- воспроизводимость;
- цитотоксичность/ выживаемость клеток.

В случае испытаний *in vivo*:

- какие использованы штаммы/виды животных/модели;

- количество и пол животных;
- дозы и экспозиция;
- экспозиция, установленная по токсичности или кинетическим параметрам;
- различия в метаболизме между животными и человеком;
- продолжительность терапии/время отбора образцов;
- критерии предлагаемые заявителем к оценке как положительный ответ;
- зависимость «доза/время-ответ».

Пример формулировки, которая может использоваться для краткого описания батареи тестов на генотоксичность:

Исследование генотоксичности препарата <X> было проведено путем изучения генных мутаций у бактерий и в клетках млекопитающих, а также хромосомных aberrаций in vitro и in vivo. Дополнительно, были проведены тесты на первичное повреждение ДНК in vitro и образование опухолевых клеток.

Аспекты, которые следует проанализировать в данном разделе экспертного обзора:

- положительные результаты тестов *in vitro* или *in vivo*;
- описание механизма действия: мутагенный или кластогенный;
- возможно ли использование подхода с определением пороговых значений;
- если такой подход возможен, то каковы пределы безопасного воздействия с учетом концентрации препарата в плазме/экспозиции у человека;
- заключение по генотоксическому потенциалу.

4.4. Канцерогенное действие

4.4.1. Долгосрочные исследования

Следует привести краткое описание проведенных исследований, предпочтительно, в виде таблицы под соответствующим подзаголовком (например, долгосрочные исследования, краткосрочные исследования и т.д. – как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации).

Если исследования канцерогенного действия препарата не проводились, необходимо провести анализ обоснования заявителя в отношении невыполнения таких исследований.

Следует кратко отразить результаты исследований, включая данные о неопластических изменениях и, в необходимых случаях, значимых изменениях, не относящихся к неопластическим. Описание неопластических изменений должно сопровождаться ссылками на наблюдения, имевшие место в ходе исследований токсичности при многократном введении. Рекомендуется представить результаты в виде таблицы (как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации).

Аспекты, требующие детализации в данном разделе:

- линия и пол животных;
- число групп (контрольных групп);
- число животных в каждой группе;
- путь введения препарата;
- продолжительность введения (экспозиции);
- общее развитие (набор массы тела, потребление пищи);
- уровень выживаемости в конце исследования;
- токсикокинетические параметры (в виде таблицы: день отбора образцов, AUC). Отбор контрольных образцов;

- органы, в которых обнаружены опухолевые клетки, тип (доброкачественный или злокачественный), степень распространения;
- предопухолевые состояния;
- описание типов опухолей;
- использованные статистические методы;
- токсические реакции, не наблюдавшиеся в ходе менее продолжительных исследований.

4.4.2. Краткосрочные и среднесрочные исследования

Следует описать новые (неклассические) модели:

- вид модели и обоснование ее использования;
- является ли генотоксичность предметом исследования;
- количество животных и продолжительность введения (экспозиции);
- использование положительного контроля и оценки ответа на него;
- использование контрольных веществ для сравнения (в соответствующих случаях);
- статистический анализ наиболее значимых типов опухолей.

4.4.3. Другие исследования

Описание других типов исследований (если таковые проводились), например, исследования механизма действия, направленные на объяснение онкогенного эффекта препарата или его метаболитов.

4.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Следует привести краткое описание проведенных исследований, предпочтительно, в виде таблицы (как это указано в примере таблицы данного раздела Приложения 3 к Правилам регистрации), включая

исследования с подбором дозы.

Следует привести комментарий по соответствию Правилам надлежащей лабораторной практики Союза (GLP) каждого основного исследования в данной группе. Если информация в таблице недостаточна для подробного описания конкретного исследования, следует привести ее ниже под соответствующим заголовком в виде фактических данных.

Необходимо рассмотреть информацию, имеющую отношение к реакциям репродуктивной токсичности, упомянутым в других разделах досье лекарственного препарата, в форме перекрестных ссылок или фактических сведений. В качестве примера можно проанализировать патоморфологию репродуктивных органов в результате токсического действия при многократном введении, эффекты со стороны эндокринной системы, фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

4.5.4. Исследования, в которых препарат вводится неполовозрелым особям и/или проводится дальнейшая оценка их развития

Выводы в отношении репродуктивной токсичности.

Следует проанализировать релевантность применяемых тест-систем (например, виды/линии животных), используя сравнение показателей метаболизма, фармакокинетических и фармакодинамических параметров или иной принцип.

Необходимо указать оценку экспозиции препарата и характер распределения у беременных и/или кормящих животных, а также у потомства (включая данные о выведении с грудным молоком).

Следует провести критическую оценку каждого специфического аспекта исследований и сделать краткие выводы в отношении значимых

результатов.

Следует проанализировать пороги экспозиции и оценить клиническую значимость этих данных.

Необходимо представить собственные обоснованные рекомендации для включения этой информации в ОХЛП.

4.6. Местная переносимость

Следует кратко описать, оказывал ли препарат раздражающее действие в месте его введения. При необходимости (в случае подкожного введения), в этот раздел следует включить информацию об исследованиях на сенсibiliзирующее действие (продублировав в разделе 4.7.1.).

4.7. Другие исследования токсичности

Следует отметить наличие всех других проведенных исследований и обсудить полученные результаты.

4.7.1. Антигенность

Следует описать случаи образования антител, реакции сенсibiliзации (пробы на морских свинках, если это применимо). В частном случае биоаналогичных (биоподобных) препаратов особое внимание необходимо уделить оценке различий в иммуногенности у биоаналогичного и референтного препаратов. Здесь следует рассмотреть все возможные последствия для клинической эффективности и безопасности с учетом мнения экспертов по оценке качества (Модуля 3) и клинической части (Модуля 5) Регистрационного досье.

4.7.2. Иммунотоксичность

В этом разделе рассматриваются проведенные специфические исследования иммунотоксичности (во взаимосвязи с результатами исследований токсичности при многократном введении), особенно в случаях, когда имеются данные о возможных клинических ее проявлениях.

К таким исследованиям могут относиться испытания с использованием маркеров клеточной поверхности (иммуногистохимия или проточная цитометрия), функциональные тесты (формирование первичных антител на эритроциты барана, активность натуральных клеток-киллеров, функция макрофагов, гиперчувствительность замедленного типа, тесты на резистентность организма-носителя, активация комплемента и т.п.).

Для проведения оценки эксперт может воспользоваться подходящими руководствами по исследованию токсичности при многократном введении.

В данном разделе также следует привести данные о подавлении иммунитета, аутоиммунном потенциале, реакциях гиперчувствительности, наблюдаемых у человека.

4.7.3. Зависимость

В этом разделе описываются различные виды лекарственной зависимости, наблюдавшиеся в фармакодинамических исследованиях/моделях (обычно не выполняются в рутинных токсикологических исследованиях).

4.7.4. Метаболиты

Следует описать специфические исследования основных метаболитов (или изомеров) у человека, которые присутствуют в

организме животных в недостаточной степени.

4.7.5. Исследования примесей

Следует описать исследования по квалификации примесей: исследования при однократном и многократном введении, генотоксичности, репродуктивной токсичности. При составлении раздела экспертом могут быть использованы подходящие руководства.

4.7.6. Другие исследования

Если приемлемо:

Фототоксичность. Включая информацию о кожной/глазной фототоксичности, фотосенсибилизации, фотогенотоксичности и фотоканцерогенности.

Возможная необходимость таких исследований зависит от фотоабсорбции/разложения, экспозиция/способ применения (подкожное введение, инстилляция в глаза) (При составлении раздела экспертом могут быть использованы подходящие руководства).

Молекулярная токсикология.

– Реакционноспособные метаболиты (ковалентное связывание *in vitro* с белками, жирами, нуклеиновыми кислотами). Возможные последствия в виде идиосинкразических реакций или аутоиммунных заболеваний.

– Другие исследования механизма действия (митохондриальная токсичность, химическая активность в отношении гемоглобина и т.п.).

– Данные исследований в области протеомики, геномики и др. разделов молекулярной биологии.

4.8. Общее заключение по токсикологии эксперта по оценке

Содержание данного раздела может быть перенесено в модуль сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для наиболее полной оценки профиля соотношения «польза/риск», необходимо провести тщательный анализ информации и максимально детально составить данный раздел.

Необходимо провести анализ всех отклонений от программы токсикологических исследований, указанной в подходящих руководствах или требованиях надлежащей лабораторной практики, или отсутствия требуемых исследований.

Если заявка основана на библиографических данных, используемых в качестве подтверждающей информации, важно отразить данный момент.

Следует дать оценку обоснованности выбора видов животных/систем испытаний, продолжительности, доз/концентраций, использованных в исследованиях.

Необходимо резюмировать наблюдаемые эффекты, а также формулировки относительно потенциальной значимости этих эффектов для человека, предложенные заявителем, и, по возможности, составить собственное заключение по данному вопросу.

Следует привести данные о возможных последствиях различий в хиральности, модификации молекулы действующего вещества (соль, эфир, гидрат и т.п.) и профиле примесей, имеющих у вещества, использовавшегося в доклинических исследованиях, и препарата, который будет находиться на фармацевтическом рынке.

Следует рассмотреть межвидовые сравнительные исследования метаболизма и системного воздействия у человека и животных (AUC, C_{\max} , другие параметры), а также обсудить ограничения и применимость

этих исследований для прогнозирования возможных нежелательных реакций у человека.

Следует отметить пригодность видов животных, использованных в токсикологических исследованиях, в контексте потенциальных межвидовых различий с точки зрения фармакологии.

Особое внимание необходимо уделить результатам исследований генотоксичности, канцерогенного действия, репродуктивной и онтогенетической токсичности. При наличии положительных генотоксических эффектов следует проанализировать данные об образовании опухолей и/или влиянии препарата на репродуктивную функцию/онтогенез, потенциальное значение этой информации для человека, и, по возможности, сделать соответствующий вывод.

В отношении канцерогенного потенциала необходимо обратить внимание на следующее: биологическую значимость роста опухолей, данные за прошлые периоды, связь с фармакологическим эффектом, эффекты, зависящие от дозы, видоспецифические различия, исследования механизма действия, связь с генотоксичностью, сравнение экспозиции у человека и животных и т.д.

В качестве варианта, в данном разделе экспертом могут приводиться только основные выводы, и в таком случае, текст модуля сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности» должен прорабатываться отдельно.

Следует особо подчеркнуть случаи когда требуется проведение дополнительной экспертизы для оценки возможных последствий применения препарата человеком. В эту группу относится вопрос о необходимости получения заключения специалистов-экспертов в области педиатрии на основании полученных данных исследований, имеющих отношение к неполовозрелым особям.

Следует привести комментарии по пригодности формулировок для ОХЛП. Проверить соответствие текста в досье и ОХЛП (в частности, в разделе 5.3 «Данные доклинических исследований безопасности», а также в разделах 4.3 «Противопоказания», 4.5 «Лекарственные взаимодействия», 4.6 «Беременность и кормление грудью»), а также убедиться в том, что вся информация, содержащаяся в ОХЛП, полностью подтверждена результатами научной оценки.

Для биоаналогичных (биоподобных) препаратов необходимо проанализировать аналогичность/различие терапевтического ответа у биоаналогичного и референтного препарата, а не только ответ *per se*.

6. Перечень замечаний, выдвигаемых экспертом в рамках проведенной экспертизы

Наличие критических замечаний делает невозможным рекомендацию по одобрению заявки на регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя более одного вопроса, поэтому следует использовать параграфы и подзаголовки в данном случае. Важно, чтобы критическое замечание было понятно и четко изложено. Для этого могут понадобиться подробные комментарии со ссылками на подходящие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства).

В идеальном случае, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа/мер, ожидаемых от заявителя.

«Прочие замечания» могут повлиять на предлагаемые условия получения регистрационного удостоверения и содержание информации о лекарственном препарате. Эти проблемные вопросы должны быть решены перед одобрением заявки; в противном случае, заявка может быть отклонена.

Данный список замечаний необходимо скопировать в модуль сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

7. Рекомендуемые экспертом условия, выполнение которых необходимо для получения заявителем регистрационного удостоверения и утверждения общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и дизайна упаковки лекарственного препарата.

Вопросы, рассматриваемые в данном разделе, должны быть проанализированы в соответствующем разделе модуля сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности» (например, комментарии относительно информации о лекарственном препарате).

В этом разделе также можно дать комментарии более общего характера.