

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

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

Часть I. Общие требования к модулям регистрационного досье,
сопровождающим заявку на регистрацию

1. Требования к документам регистрационного досье, приведенным
в Модуле 1: Административная информация.

1.0. Сопроводительное письмо (как в ОТД).

В этот раздел необходимо включить сопроводительное письмо
к заявлению.

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

При подаче на бумажных носителях необходимо представлять
лишь соответствующее сопроводительное письмо для государств –
членов Евразийского экономического Союза (далее – государства-
члены).

1.1. Содержание.

Необходимо представить полное содержание Модулей 1-5
регистрационного досье.

1.2. Общая документация:

1.2.1. Заявление на регистрацию лекарственного препарата (на бумажном и электронном носителях в форматах *.doc/*.docx и *.pdf) заполняется по форме согласно Приложению 2 к настоящим Правилам.

1.2.2. Документы, подтверждающие оплату экспертных работ и (или) оплаты сбора за регистрацию (пошлину) в соответствии с национальным законодательством государства-члена, осуществляющего регистрацию лекарственного препарата.

1.2.3. Копия сертификата на лекарственное средство согласно рекомендации ВОЗ (заверенная в установленном порядке), выданного уполномоченным органом страны-производителя. При отсутствии такого сертификата представляется документ, подтверждающий регистрацию в стране-производителе и (или) в стране-держателе лицензии на производство (заверенный в установленном порядке).

1.2.4. Перевод и заверенная в установленном порядке копия экспертного отчета уполномоченного органа при регистрации в стране-производителя или держателя регистрационного удостоверения (при наличии).

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

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

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

1.3.1. Проекты ОХЛП, ИМП, составленные в соответствии с требованиями Союза на русском языке.

1.3.2. Макеты¹ первичной и вторичной упаковок, составленные в соответствии с требованиями Союза на русском языке. Макеты промежуточной упаковки, этикеток, стикеров предоставляются при наличии.

1.3.3. Образцы² всех видов упаковки и ИМП.

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

При предоставлении 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);

¹ Макет – полноцветная копия плоского оригинала-макета, обеспечивающая воспроизведение как вторичной, так и первичной упаковки (маркировки) лекарственного препарата в двухмерном исполнении. Его, как правило, называют «бумажной копией» или «компьютерной версией».

² Образец упаковки, листка-вкладыша – образец отпечатанных материалов реальной вторичной и первичной упаковки и ИМП.

заключение.

Все остальные детали необходимо представить по запросу уполномоченному органу (экспертной организации).

1.3.5. Заверенные держателем регистрационного удостоверения копии ОХЛП с датой последнего пересмотра, ИМП, утвержденные уполномоченным органом страны-производителя и (или) страны-держателя регистрационного удостоверения.

1.4. Информация по регуляторному статусу лекарственного препарата в других странах.

1.4.1. Перечень стран, в которых лекарственный препарат подан на регистрацию, зарегистрирован, отказан в регистрации, приостановлен с указанием номера и даты регистрационного удостоверения или даты принятия решений об отказе в регистрации, приостановлении действия регистрационного удостоверения; представляемая информация, должна быть заверена держателем регистрационного удостоверения.

1.5. Документы по качеству:

1.5.1. Сертификат соответствия статье Фармакопеи Союза или Европейской фармакопеи по губчатой энцефалопатии или документ, выданный уполномоченными органами ветеринарного надзора страны происхождения сырья в случае использования фармацевтических субстанций животного происхождения.

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

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

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

1.5.5. Копия сертификата ЕМА на мастер файл плазмы (при наличии).

1.5.6. Копия сертификата ЕМА на мастер файл вакцинного антигена (при наличии).

1.6. Документы по производству:

1.6.1. Заверенная в установленном порядке копия действующего документа (сертификата), подтверждающего соответствие производителя (производственной площадки) заявляемого на регистрацию лекарственного препарата, требованиям GMP Союза, выданного уполномоченным органом государства-члена. А также заверенные в установленном порядке копии действующих сертификатов GMP, выданные уполномоченными органами страны (стран), в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства) и (или) иным уполномоченным органом и при наличии предоставить адрес в сети Интернет сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия GMP (например, EudraGMP).

1.6.2. Заверенные в установленном порядке копии лицензии на производство, выданной уполномоченным органом страны, в которой расположена производственная площадка (производственные площадки на разные этапы производства), с перечнем лекарственных препаратов с указанием дозировки и лекарственной формы.

1.6.3. Заверенные в установленном порядке копия(и) отчета(ов) инспекции производственной площадки (производственных площадок на разные этапы производства), проведенной (ых) уполномоченным органом страны-производителя в течение последних 3 лет с планом и отчетом корректирующих мероприятий (CAPA) после инспекции и, при наличии, ссылка на сайт уполномоченного органа по базе GMP-инспекций (например, EudraGMP).

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

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

1.6.6. Сведения о любых регуляторных мерах в течение последних 3 лет, принятых на производственной площадке по результатам инспекций.

1.6.7. Письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям надлежащей производственной практики Союза, в том числе в отношении исходных материалов для каждой производственной площадки, используемой в процессе производства лекарственного препарата и активной фармацевтической субстанции, включая площадки, на которых осуществляется контроль качества и контроль в процессе производства. Письмо должно быть подписано

уполномоченным лицом по качеству и заверено печатью (штампом) производителя при необходимости с переводом на русский язык.

1.6.8. Сведения о рекламациях в отношении качества лекарственных препаратов, произведенных на производственной площадке заявляемого к регистрации лекарственного препарата, за последние три года (если применимо).

1.6.9. Согласие на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям Союза.

1.6.10. Заверенную заявителем копию основного досье производственной площадки (мастер-файл) (если применимо).

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

1.7 Информация о специалистах:

1.7.1. Информация о специалисте, подготовившем резюме по качеству.

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

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

Информация о специалистах по качеству, доклиническим и клиническим данным включает сведения об их образовании, специализации и профессиональном опыте, должна быть, подписана специалистами, составившими резюме и обзор по качеству, доклиническим, клиническим данным. Данные специалисты должны иметь соответствующую квалификацию. Следует указать наличие

профессиональных отношений между специалистом, составившим резюме и заявителем.

1.8. Специфические требования для различных типов заявлений:

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

1.8.2. Документы по клиническим исследованиям:

1.8.3. Таблица с перечнем клинических исследований, для которых представлены нижеуказанные документы:

1.8.3.1. Разрешение уполномоченного органа на проведение клинического исследования, в т.ч. на внесенные поправки

1.8.3.2. Перечень проведенных GCP-инспекций с указанием органов, проводивших инспекции, даты проведения, результаты.

1.8.3.3. Копии отчетов инспекции клинических исследований III фазы оригинальных лекарственных препаратов, инспекции клинических исследований биоаналогов, гибридных лекарственных препаратов, для исследований биоэквивалентности для воспроизведенных лекарственных препаратов

1.8.3.4. Копия договора между спонсором клинического исследования и исследовательским центром (контрактной исследовательской организацией)

1.8.4.5. Письмо держателя регистрационного удостоверения о соответствии клинических исследований заявленного на регистрацию

лекарственного препарата требованиям надлежащей клинической практики Союза.

1.9. Документы заявителя об оценке потенциальной опасности для окружающей среды (Приложение № 1 к модулю).

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

1.10. Информация относительно фармаконадзора заявителя в государстве-члене.

1.10.1. Мастер файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Союза представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявку на регистрацию лекарственного препарата на единый рынок Союза.

При последующих заявках на регистрацию лекарственных препаратов держатель регистрационного удостоверения представляет краткую характеристику системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения, которая должна соответствовать мастер файлу системы фармаконадзора, представленного при первой держателя регистрационного удостоверения.

Краткая характеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения должна включать следующие элементы:

письменное подтверждение того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор. Если держатель регистрационного удостоверения не находится на территории государств-членов, также

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

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

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

заявление/декларация, подписанное держателем регистрационного удостоверения о том, что у него имеются необходимые средства для выполнения задач и обязанностей, перечисленных в Надлежащей практике фармаконадзора Союза;

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

1.10.2. Письменное подтверждение того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор на территории государства-члена.

1.10.3. План управления рисками на лекарственный препарат, заявляемый на регистрацию в соответствии с надлежащей практикой фармаконадзора Союза.

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

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

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

В модуле приводят резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических данных, представленных в Модулях 3, 4 и 5 регистрационного досье на лекарственный препарат, а также в резюме независимых экспертов.

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

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

2.1. Содержание Модулей 2, 3, 4, 5.

В данном разделе модуля представляют содержание научной документации, приведенной в Модулях 2-5.

2.2. Введение в ОТД.

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

2.3. Общее резюме по качеству.

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

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

2.4. Обзор доклинических данных.

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

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

Для лекарственных препаратов растительного, биологического происхождения необходимо оценить сопоставимость материала, использованного в доклинических исследованиях, клинических испытаниях и лекарственном препарате, которое будет регистрироваться.

Любое новое вспомогательное вещество подлежит отдельной оценке по безопасности.

Необходимо определить свойства лекарственного препарата, доказанные в доклинических исследованиях, а также представить

значение результатов по безопасности лекарственного препарата для планируемого клинического применения с участием человека.

2.5. Обзор клинических данных.

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

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

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

2.6. Резюме по доклиническим исследованиям.

Резюме доклинических данных нужно представлять на основе фактических результатов фармакологических, фармакокинетических и токсикологических исследований, проведенных на животных *in vitro*, в текстовом формате и в виде таблиц в представленной ниже последовательности, с вводной частью.

2.6.1. Резюме фармакологических данных в текстовом формате.

2.6.2. Резюме фармакологических данных в виде таблиц.

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

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

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

3. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в Модуле 3: Качество.

3.1. Содержание Модуля 3.

3.2. Основные сведения, необходимые для представления
включают:

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

б) основные части информации об активной фармацевтической субстанции и лекарственном препарате;

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

г) все методики и методы испытаний, используемые при производстве и контроле качества активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, изложенные четко и подробно, чтобы можно было воспроизвести их при проведении контрольных испытаний по требованию уполномоченного органа. Все методики испытаний должны соответствовать современному научному уровню и быть валидированными. Следует представлять результаты валидации методик. При использовании методов испытаний, включенных в Фармакопеи Союза, фармакопеи сторон и основные фармакопеи, приводят соответствующую ссылку на монографию(и) и общий(ие) раздел(ы);

д) для всех фармацевтических субстанций, указанных в монографиях Фармакопеи Союза, фармакопей сторон и основных фармакопей, в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов (далее – Концепция), необходимо приводить ссылки на перечисленные фармакопеи.

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

Если методы и методики анализа включены в Фармакопею Союза, то необходимость их полного изложения отсутствует, и достаточно привести соответствующую ссылку на монографию(и) и общий(и) раздел(ы);

е) если исходные материалы и сырье, активные фармацевтические субстанции или вспомогательные вещества не описаны в вышеуказанных фармакопеех, то может быть приемлема ссылка на монографию фармакопеи другой страны. В таких случаях заявитель должен представить копию монографии вместе с валидацией аналитических методик, описанных в монографии, а также при необходимости перевод;

ж) если активная фармацевтическая субстанция и/или вспомогательное вещество и исходный материал описаны в монографии Европейской фармакопеи, заявитель может представить сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи в соответствующем пункте данного модуля. Признано, что сертификаты соответствия монографии Европейской фармакопеи заменяют существенные данные

в соответствующих разделах, указанных в данном модуле. Производитель субстанции должен письменно подтвердить заявителю, что производственный процесс не менялся со времени выдачи данного сертификата соответствия;

з) для хорошо изученных (не менее 20 лет с первого документированного применения, в том числе не менее 10 лет на рынках государств-членов, за исключением биологических) активных фармацевтических субстанций, производитель активной фармацевтической субстанции или заявитель регистрации лекарственного препарата вправе составить отдельный документ, включающий следующие сведения (досье или мастер-файл активной фармацевтической субстанции):

подробное описание производственного процесса;

контроль качества в процессе производства;

отчет о валидации процесса производства.

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

При использовании мастер-файла активной фармацевтической субстанции в составе регистрационного досье лекарственного препарата производитель такой активной фармацевтической субстанции должен представить заявителю (держателю регистрационного удостоверения) соответствующего лекарственного препарата все необходимые данные, чтобы нести ответственность, предусмотренную настоящими Правилами. Производитель активной фармацевтической субстанции должен дать заявителю (держателю регистрационного удостоверения) письменное подтверждение, гарантирующее постоянство качества серий, а также то, что без извещения заявителя (держателя

регистрационного удостоверения) в производственный процесс или спецификации такой активной фармацевтической субстанции не будут вноситься изменения. Документы и данные, необходимые для внесения такого изменения, необходимо подавать в уполномоченный орган; эти документы и данные также представляются заявителю по разделам, касающимся открытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанции.

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

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

к) следует представить информацию об оценке риска потенциальной контаминации посторонними агентами (вирусной или не

вирусной природы) согласно требованиям, изложенным в специальных руководствах, а также в общих статьях (монографиях) и общих разделах Фармакопеи Союза, фармакопей сторон и основных фармакопей, в соответствии с Концепцией;

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

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

Для устройств введения лекарственных препаратов необходимо представить СЕР-сертификат (подтверждение соответствия Директиве 93/42/ЕС «Медицинские приборы. Медицинское оборудование. Медицинские устройства»).

3.2.S. Активная фармацевтическая субстанция.

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

а) представляется информация о названии активной фармацевтической субстанции, включая рекомендованное МНН, при наличии – фармакопейное название, согласно Фармакопее Союза и химическое наименование в соответствии с номенклатурой IUPAC.

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

Для биологических лекарственных препаратов необходимо представить перечень физико-химических и других важных свойств

активной фармацевтической субстанции, включая их биологическую активность;

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

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

Лекарственным препаратом биологического происхождения (в контексте этого пункта) считают все лекарственные препараты, активным веществом которых является биологическая субстанция (материал).

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

Биологическими лекарственными препаратами являются иммунологические лекарственные препараты и лекарственные препараты, являющиеся производными крови и плазмы; лекарственные препараты, полученные с помощью биотехнологических методов (например, технологии рекомбинантной ДНК; контролируемой экспрессии генов, кодирующие биологически активные белки прокариот и эукариот, в том числе трансформированные клетки

животных; методы получения гибридом и моноклональных антител и т.д.), а также препараты высокотехнологичной терапии.

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

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

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

б) все исходное сырье и материалы, необходимые для производства активной фармацевтической субстанции, нужно перечислять с указанием стадии производства, на которой используется каждый вид сырья и материалов. Необходимо представить информацию об их качестве и контроле, а также сведения, подтверждающие соответствие требованиям (стандартам) для предполагаемого применения. Необходимо перечислить исходные материалы (сырье), а также представить документацию по качеству и контролю качества. Необходимо представить название и местонахождение производственных площадок и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также информацию о каждом из используемых производственных участков или испытательных лабораторий;

в) для биологических лекарственных препаратов установлены следующие дополнительные требования.

Необходимо представить описание и документальное подтверждение происхождения и историю получения исходных материалов.

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

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

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

Если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться удаление и/или инактивация данных посторонних агентов, и это должно быть валидировано.

Там, где это возможно, производство вакцин должно основываться на системе посевных культур и известных банков клеток. При производстве бактериальных и вирусных вакцин характеристики возбудителя инфекции должны быть продемонстрированы на посевном

материале. Кроме того, по живым вакцинам стабильность характеристик аттенуации (ослабления вирулентности патогенных микроорганизмов) должна быть подтверждена на посевном материале; если такого доказательства будет недостаточно, характеристики аттенуации также должны быть подтверждены на стадии производства.

Для лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, в соответствии с положениями, изложенными в части 3 настоящего Приложения, необходимо описать и документально подтвердить происхождение, критерии и методики отбора, транспортировки и хранения исходных материалов.

Необходимо описать производственные помещения и оборудование;

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

д) если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в тех случаях, когда последующая обработка обеспечивает их удаление и/или инактивацию, что подтверждается валидацией и приводится в соответствующем разделе по оценке вирусной безопасности;

е) необходимо предусмотреть для активной фармацевтической субстанции описание и анализ существенных изменений, внесенных в производственный процесс при разработке и/или на производственной площадке, а также (в случае, если производитель лекарственного препарата не является производителем активной фармацевтической

субстанции) представить копию письменного обязательства производителя активной фармацевтической субстанции информировать заявителя об изменениях в производственном процессе или спецификациях (в произвольной форме).

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

Необходимо представить данные о структуре и других характеристиках активной фармацевтической субстанции.

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

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

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

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

3.2.S.5. Стандартные образцы или материалы:

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

3.2.S.6. Система упаковки/укупорки:

Необходимо представить описание контейнера и системы упаковки/укупорки и спецификации ее компонентов.

3.2.S.7. Стабильность:

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

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

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

3.2.P. Лекарственный препарат.

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

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

активная фармацевтическая субстанция;

вспомогательное(ые) вещество(а) независимо от его (их) происхождения или количества, включая красители, консерванты, модификаторы, стабилизаторы, загустители, эмульгаторы, вкусовые и ароматические вещества и т.д.;

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

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

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

для веществ, которые приводятся в Фармакопее Союза или, при отсутствии в Фармакопее Союза, в фармакопеех государств-членов – основное название, приведенное в заголовке соответствующей монографии, и ссылки на конкретную фармакопею;

для других веществ – МНН, рекомендованное ВОЗ, или при отсутствии такого, точное научное (химическое) название; для веществ, не имеющих МНН или точного научного (химического) названия, приводят данные, каким образом и из чего они получены, какие добавки в них вводились (при необходимости с соответствующими подробными деталями);

для красителей – соответствующий код, согласно Международной системе нумерации пищевых добавок Кодекс Алиментариус (Е-коды)³.

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

³ Codex Alimentarius. «Class Names and the International Numbering System for Food Additives (Ref: CAC/GL №36 publ. 1989, revised 2009, amended 2011)»

лекарственной формы, или на единицу массы, или на единицу объема каждой активной фармацевтической субстанции.

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

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

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

Для субстанции или активного (действующего) вещества, которое нельзя определять химическим путем, указывают единицы биологической активности или, если таковые имеются, международные единицы биологической активности, установленные ВОЗ. Если международные единицы ВОЗ не установлены, то единицы биологической активности нужно выразить таким образом, чтобы представить точную информацию об активности субстанции или

активного (действующего) вещества, используя, где необходимо, единицы Фармакопеи Союза. По возможности должна быть указана биологическая активность на единицу массы.

3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:

В этом разделе содержится информация об исследованиях по разработке, проведенных с целью доказательства того, что:

- лекарственная форма;
- состав;
- производственный процесс;
- система упаковки/укупорки контейнера;
- микробиологические характеристики;
- указания по приготовлению конечной лекарственной формы, пригодной для непосредственного использования

соответствуют планируемому применению, указанному в регистрационном досье заявителя.

Исследования, описанные в этом разделе, отличаются от рутинных контрольных испытаний, проводимых в соответствии со спецификациями. Необходимо определить и описать критические параметры состава и характеристики процесса, которые могут влиять на воспроизводимость серий, действие и качество лекарственного препарата. При необходимости при представлении дополнительных подтверждающих данных следует ссылаться на соответствующие пункты Модуля 4 «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях» и Модуля 5 «Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)» регистрационного досье:

а) необходимо обосновать совместимость активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами, а также основные физико-химические свойства активной

фармацевтической субстанции, которые могут повлиять на характеристики лекарственного препарата, или совместимость разных активных фармацевтических субстанций друг с другом в случае комбинированных лекарственных препаратов;

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

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

г) наличие любых избытков в составе должно быть обосновано;

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

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

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

з) как для нестерильных, так и для стерильных лекарственных препаратов необходимо представить микробиологические характеристики лекарственной формы в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза;

и) для представления соответствующих дополнительных сведений по применению растворителя(ей) или дозатора (дозирующего устройства), необходимо обосновать совместимость лекарственного препарата с растворителем(ями), предназначенным(и) для разведения перед применением, или с дозатором.

3.2.Р.3. Процесс производства лекарственного препарата:

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

С этой целью оно должно включать, как минимум:

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

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

экспериментальные исследования по валидации производственного процесса при использовании нестандартных методов производства или если он является критическим для лекарственного препарата;

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

подробную производственную рецептуру (состав на серию).

Необходимо представить название и местонахождение производственных площадок и указать обязанности каждого производителя, включая контрактные производства, а также информацию о каждом из используемых производственных участков или испытательных лабораторий;

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

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

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

в) необходимо представить описание, документацию и результаты исследований по валидации для критических точек производства или методов количественного определения, используемых в производственном процессе.

3.2.P.4. Контроль качества вспомогательных веществ:

а) следует представить перечень всех исходных материалов, используемых для производства вспомогательных веществ, с указанием

того, на каком этапе процесса применяется каждый из них. Должна представляться информация о качестве и контроле качества этих исходных материалов, а также информация, которая свидетельствует о том, что материалы соответствуют стандартам с точки зрения их предполагаемого применения.

Во всех случаях красители должны удовлетворять требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи Союза и требованиям Технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012), кроме того, красители должны соответствовать критериям чистоты, установленным требованиями документов Союза.

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

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

С целью соблюдения особых мер по предотвращению передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных заявитель также должен подтвердить для вспомогательных веществ, что лекарственный препарат отвечает, в частности, требованиям соответствующей статьи (монографии) Фармакопеи Союза по минимизации риска передачи данных возбудителей с производимыми лекарственными препаратами.

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

г) новые вспомогательные вещества:

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

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

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

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

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

Результаты клинических исследований для нового вспомогательного вещества следует описывать в Модуле 5.

3.2.P.5. Контроль качества лекарственного препарата.

В целях контроля качества лекарственного препарата под серией лекарственного препарата, понимается продукция, включающая все количество единиц лекарственного препарата, произведенных из одинакового количества исходного сырья и материалов и подвергшихся

одинаковым производственным и/или стерилизационным операциям или, при непрерывном процессе производства, все единицы лекарственного препарата, произведенные в определенный промежуток времени, характеризующиеся однородностью.

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

Необходимо представить подробную информацию о спецификациях (при выпуске и в течение срока годности/срока хранения на основании проведенных испытаний стабильности) с обоснованием их выбора, методик испытаний и их валидации.

3.2.P.6. Стандартные образцы и материалы:

Необходимо определить и подробно описать стандартные материалы и стандартные образцы, используемые при контроле качества лекарственного препарата, если информация о них не указана в разделе, касающемся активной фармацевтической субстанции.

3.2.P.7. Система упаковки/укупорки:

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

Для нефункциональных вторичных упаковочных материалов представляется только краткое описание. Для функциональных

компонентов вторичной упаковки представляется дополнительная информация.

3.2.P.8. Стабильность лекарственного препарата:

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

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

Для вакцин при необходимости следует представить информацию о кумулятивной стабильности;

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

3.2.A. Дополнения.

3.2.A.1. Производственные помещения и оборудование.

3.2.A.2. Оценка безопасности относительно посторонних агентов.

3.2.A.3. Новые вспомогательные вещества.

3.2.R.1. Досье производственного участка.

3.2.R.2. Мастер Файл валидации.

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

3.2.R.4. Руководство по качеству или Лабораторное руководство.

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

4. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в Модуле 4: «Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях»

4.1. Содержание Модуля 4.

4.2. Отчеты об исследованиях.

Документы регистрационного досье о фармакологических и токсикологических испытаниях должны определять:

а) потенциальную токсичность лекарственного препарата и любые вредные или нежелательные токсические реакции, которые могут наблюдаться при предложенных условиях его применения человеком; должна быть приведена их оценка с учетом соответствующих патологических состояний;

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

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

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

В регистрационном досье по программе исследования необходимо учитывать, что:

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

также необходимо рассмотреть вопрос целесообразности проведения исследований репродуктивной функции, эмбриональной/фетальной и перинатальной токсичности и возможного мутагенного и канцерогенного действия. Если причиной токсичности является не активное (действующее) вещество (далее по тексту – активное вещество)⁴, а другие вещества, то можно не проводить исследования, при условии, что результатами валидации подтверждено, что эти компоненты из лекарственного препарата удалены.

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

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

4.2.1. Фармакология:

В регистрационного досье по фармакологическим исследованиям необходимо осветить два различных аспекта:

во-первых, фармакодинамическая активность лекарственного препарата, предлагаемого к терапевтическому применению, должна

⁴ В контексте настоящего документа, при описании Модулей 4 и 5 понятия активное (действующее) вещество, активное вещество и действующее вещество являются аналогичными.

быть соответствующим образом исследованной и описанной. По возможности должны использоваться признанные и валидированные методики исследования как *in vivo*, так и *in vitro*. Описание новых экспериментальных методик должно быть достаточно подробным, чтобы обеспечить их воспроизводимость. Результаты нужно представлять по количественным показателям, например, кривыми доза-эффект и/или время-эффект и т.п. Результаты должны сопоставляться с данными, характеризующими вещество или вещества с аналогичным терапевтическим действием. Отсутствие сравнительных исследований должно быть обоснованным;

во-вторых, заявитель должен изучить потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты вещества на физиологические функции. Такое изучение необходимо проводить при экспозициях, соответствующих ожидаемому терапевтическому диапазону доз и превышающих его. Если экспериментальные методы не являются стандартными, они должны быть достаточно подробно описанными и валидированными, чтобы иметь возможность их воспроизведения и подтверждения их достоверности. Любые количественные изменения реакций, возникших в ответ на многократное введение активного вещества, должны быть исследованы.

Документы регистрационного досье по изучению фиксированных комбинаций активных веществ относительно их фармакодинамического взаимодействия должны основываться либо на фармакологических предпосылках, либо на показаниях для их применения. В первом случае фармакодинамическое исследование должно подтвердить те взаимодействия, которые делают такую комбинацию значимой для терапевтического применения. Во втором случае, когда научное обоснование такой комбинации веществ базируется на

экспериментальной терапии, исследование устанавливает возможность подтверждения на животных действий, которые ожидаются от такой комбинации веществ и по крайней мере, значимость любых выявленных сопутствующих эффектов.

4.2.2. Фармакокинетика.

Документы регистрационного досье по фармакокинетическим исследованиям включают анализ всех процессов, происходящих с активным веществом и его метаболитами в организме, и охватывают изучение абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения этих веществ.

Исследование каждого из этих этапов может выполняться как с помощью физических, химических или биологических методов, так и путем изучения фактической фармакодинамической активности самого активного вещества.

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

Исследования *in vitro* целесообразно проводить с использованием тест-систем, полученных от человека по сравнению с тест-системами животного происхождения (например, исследование связывания с белками, метаболизма, лекарственных взаимодействий).

В регистрационном досье необходимо представлять результаты фармакокинетических исследований фармакологически активных веществ. При использовании новых фиксированных комбинаций известных активных веществ, которые уже были исследованы в

соответствии с положениями настоящих Правил информация по фармакокинетическим исследованиям может отсутствовать, если такое решение обосновано результатами исследований токсичности и экспериментальных терапевтических исследований.

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

4.2.3. Токсикология:

4.2.3.1. Токсичность при однократном введении:

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

Испытания токсичности при однократном введении необходимо проводить в соответствии с подходящими руководствами Комиссии;

4.2.3.2. Токсичность при повторном (многократном) введении.

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

В регистрационном досье желательно приводить информацию двух исследований: краткосрочного, продолжительностью 2-4 недели и долгосрочного. Продолжительность последнего зависит от продолжительности клинического применения лекарственного

препарата. Его целью является экспериментальное определение и описание потенциальных нежелательных явлений, которые должны быть учтены при проведении клинических испытаний;

Продолжительность испытаний токсичности при многократном введении должна соответствовать подходящим руководствам Комиссии.

4.2.3.3. Генотоксичность.

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

4.2.3.4. Канцерогенность.

В регистрационном досье приводится информация по исследованиям канцерогенного потенциала, которые обычно проводятся, если:

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

при проведении исследований токсичности при многократном введении лекарственного препарата выявлены изменения, вызывающие предположения по поводу их канцерогенного потенциала;

активное вещество принадлежит к химическому классу или близко по структуре к известным канцерогенам или ко-канцерогенам (препарат

того же класса или аналогичной структуры, либо на основании данных исследования токсичности при многократном введении).

Нет необходимости проводить такие исследования с безусловно генотоксичными соединениями, поскольку считается, что они являются канцерогенами, представляющими опасность для людей. Если такой лекарственный препарат предназначается для длительного лечения больных, возможно, потребуются проведение долговременного исследования для выявления раннего онкогенного эффекта;

4.2.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность.

В регистрационном досье приводится информация по исследованиям возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и женщин, а также негативного влияния на потомство, которые осуществляются с помощью соответствующих испытаний. Они включают исследования влияния на репродуктивную функцию половозрелых самцов и самок, исследования токсического и тератогенного влияния на потомство на всех стадиях развития от зачатия до половой зрелости, а также латентных эффектов, когда исследуемый лекарственный препарат вводился беременным самкам.

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

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

Документы регистрационного досье по доклиническим исследованиям должны содержать информацию по исследованию эмбриофетальной токсичности, которые проводятся, как правило, на двух видах млекопитающих, одним из которых должны быть не

грызуны. Исследования перинатальной и постнатальной токсичности должны проводиться, по крайней мере на одном виде животных. Если известно, что метаболизм активного вещества для определенного вида животных аналогичен метаболизму у человека, при проведении исследований целесообразно использовать именно этот вид. Желательно также, чтобы один из видов был тем самым, который использовался при проведении исследований токсичности при многократном введении;

При определении дизайна исследования должен учитываться уровень научных знаний на момент подачи заявки.

4.2.3.6. Местная переносимость

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

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

В регистрационном досье должно быть доказано, что исследование местной переносимости осуществлялись с использованием лекарственного препарата, разработанного для применения человеком, во время которого животным контрольной группы вводится носитель/растворитель для введения исследуемого лекарственного препарата и/или вспомогательные вещества. При

необходимости следует представить информацию о дополнительном включении группы положительного контроля или вещества сравнения.

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

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

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

5. Требования к документам регистрационного досье, приведенным в Модуле 5: Отчеты о клинических испытаниях.

5.1. Содержание Модуля 5.

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

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

а) клиническая информация, которая должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки

зрения выводы относительно того, удовлетворяет ли препарат условиям регистрации. Важным требованием является то, что представлению подлежат результаты всех клинических испытаний как благоприятные, так и неблагоприятные/отрицательные;

б) клиническим испытаниям всегда должны предшествовать соответствующие фармакологические и токсикологические исследования, проведенные на животных, информация о которых приведена в Модуле 4 регистрационного досье. Исследователь должен ознакомиться с выводами, сделанными по результатам фармакологических и токсикологических исследований, и поэтому заявитель должен представить ему по крайней мере брошюру исследователя, в которую должна войти вся соответствующая информация, известная на дату начала клинических испытаний, включая химические, фармакологические и биологические данные, результаты токсикологических, фармакокинетических и фармакодинамических исследований на животных, а также результаты предыдущих клинических испытаний, представляющих адекватные данные для обоснования характера, масштаба и продолжительности планируемого исследования; полные отчеты о фармакологических и токсикологических исследованиях должны представляться по требованию. При использовании материалов полученных от человека или животных, до начала исследования должны быть приняты все меры, обеспечивающие безопасность с точки зрения передачи инфекционных агентов;

с) заявители (держатели регистрационного удостоверения) должны обеспечить хранение основной документация клинического исследования (в том числе индивидуальные регистрационные карты)

сохранялась у владельцев полученных результатов, за исключением медицинских карт стационарных/амбулаторных больных (пациентов):

по крайней мере, в течение пятнадцати лет после завершения или прекращения исследования или,

по крайней мере в течение двух лет после последней регистрации в государствах-членах при условии отсутствия в Союзе ожидающих утверждения или находящихся на рассмотрении заявлений о регистрации или,

по крайней мере, в течение двух лет после формального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного препарата.

Медицинские карты стационарных/амбулаторных больных (пациентов) должны храниться в соответствующих условиях и в течение срока, предусмотренного действующим законодательством государства-члена и в соответствии с максимальным периодом времени, разрешенным клиникой, институтом или учреждением частной практики. Документы могут храниться в течение более длительного времени, если этого требуют соответствующие регламентирующие правила или по соглашению со спонсором исследования. Уведомление клиники, института или учреждения частной практики о том, что больше нет необходимости хранить документы, является обязанностью спонсора исследования. Спонсор исследования или другой собственник/владелец данных должен хранить всю другую документацию, имеющую отношение к исследованиям, в течение всего периода времени, в течение которого лекарственный препарат имеет регистрационное удостоверение. Эта документация включает: протокол, содержащий обоснование, цели, статистический план и методологию исследования с условиями его проведения, организацию/управление,

подробную информацию об исследуемом лекарственном препарате, использованном стандарте/препарате сравнения и/или плацебо; стандартные операционные процедуры; все письменные отзывы по протоколу и процедурам; брошюру исследователя; индивидуальную регистрационную карту каждого субъекта исследования; итоговый отчет; сертификат о прохождении аудита, если таковой имеется. Заключительный отчет должен храниться спонсором исследования или его правопреемником в течение пяти лет после окончания действия регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. Держатель регистрационного удостоверения должен принять дополнительные меры по архивированию документации в соответствии положениями надлежащей клинической практики и внедрению подробных руководств/рекомендаций. Информация о любом изменении права собственности в отношении имеющихся данных должна быть соответственно оформленной; все данные и документы должны представляться по требованию соответствующих уполномоченных органов.

д) описание каждого клинического исследования должно содержать достаточное количество информации, чтобы составить объективное заключение: протокол, содержащий обоснование, цели, статистический план и методологию исследования с условиями его проведения и организации, и подробную информацию об исследуемом лекарственном препарате;

сертификат о прохождении аудита (если такой проводился);

список исследователей;

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

указать, где проводилось исследование, представить информацию относительно каждого отдельного пациента, включая индивидуальные регистрационные карты

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

е) вышеуказанные данные клинических исследований должны быть представлены уполномоченным органам государств-членов, осуществляющих регистрацию лекарственных препаратов. Однако, по согласованию с уполномоченными органами, заявитель вправе не представлять часть указанных сведений. Полная документация должна представляться по запросу незамедлительно.

В регистрационном досье должна быть отражено мнение исследователя на основе экспериментальных доказательств о безопасности лекарственного препарата при обычных условиях его применения, его переносимость, эффективность, какая-либо полезная информация относительно показаний для применения и противопоказаний, режима дозирования, продолжительности терапии, а также по особым мерам предосторожности, которые необходимо принять во время лечения и при появлении клинических симптомов передозировки. В отчете о результатах многоцентрового исследования, который приводится в регистрационном досье, главный исследователь в своих выводах должен выразить мнение о безопасности и эффективности исследуемого лекарственного препарата, от имени всех центров во время многоцентрового исследования;

ж) клинические наблюдения по каждому виду исследования должны быть обобщенными с указанием: количества и пола субъектов, получивших препараты; отбора и распределения по возрасту пациентов

в исследуемых и контрольных группах; количества пациентов, досрочно выбывших из исследования, и причин, по которым это произошло; если контролируемые исследования проводились при указанных выше условиях, указать, что происходило с участниками контрольной группы (не получали лечения, получали плацебо, получали другой лекарственный препарат с известным действием, получали другой вид лечения без применения лекарственных препаратов);

частоты наблюдавшихся нежелательных реакций;

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

параметров или критериев оценки эффективности и полученных результатов;

статистической оценки результатов, если этого требует дизайн исследования, и различные воздействующие факторы.

з) в регистрационном досье должна отображаться информация по наблюдению исследователя о: любых признаках привыкания, зависимости или трудностей у пациентов, возникающих при отмене лекарственного препарата; любых взаимодействиях, имевших место при одновременном введении с другими лекарственными препаратами; критериях, определяющих необходимость исключения некоторых пациентов из исследования; летальных случаях во время исследования или в период последующего наблюдения.

и) информация о новой комбинации активных веществ должна быть идентичной данным о новом лекарственном препарате и в него необходимо включать обоснование безопасности и эффективности комбинации.

к) в случае полного или частичного отсутствия вышеуказанных данных в регистрационном досье необходимо представить объяснение причины. Если при проведении клинических исследований будут получены неожиданные результаты, необходимо провести дополнительные доклинические токсикологические и фармакологические исследования и сделать обзор полученных результатов.

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

5.3. Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях).

5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях.

В состав регистрационного досье необходимо включить отчеты об исследовании биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, корреляции *in vitro* - *in vivo* и описание биоаналитических и аналитических методик. Кроме того, при необходимости демонстрации биоэквивалентности лекарственных препаратов должна быть приведена информация о проведенной оценке их сравнительной биодоступности.

В случае применения процедуры биоэвивер в регистрационном досье необходимо представить отчет о проведении исследований *in vitro*. Оценка и проведение исследований биоэквивалентности или обоснование его не проведения должны быть представлены в соответствии с требованиями Правил исследования биоэквивалентности лекарственных средств Союза.

5.3.2. Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека.

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

5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека:

а) в регистрационном досье необходимо описать следующие фармакокинетические характеристики: абсорбция (скорость и степень); распределение; метаболизм; выведение. Необходимо представить информацию относительно описания клинически важных характеристик, включая значение кинетических данных при определении режима дозирования лекарственного препарата для пациентов из групп риска, и различий между человеком и видами животных, использованных при проведении доклинических исследований.

В регистрационном досье кроме информации о стандартных фармакокинетических исследованиях с использованием значительного количества образцов при анализе популяционной фармакокинетики, основанных на разреженном отборе проб во время клинических исследований, также может приводиться информация о влиянии внутренних и внешних факторов на вариабельность взаимосвязи между дозой и значениями фармакокинетических параметров/реакцией. Необходимо представить отчеты об исследовании

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

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

5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека:

а) в регистрационном досье необходимо подтвердить корреляцию фармакодинамического действия и эффективности, включая: зависимость доза-эффект и ее развитие во времени; обоснование режима дозирования и условий введения; механизм действия, если возможно. Необходимо представить описание фармакодинамического действия, не связанного с эффективностью. Подтверждение фармакодинамических эффектов у человека не должно само по себе быть достаточным обоснованием наличия какого-либо определенного терапевтического эффекта;

б) если лекарственный препарат, как правило, применяется вместе с другими лекарственными препаратами, должно быть представлено описание исследования их одновременного применения, которое проводилось для демонстрации возможного изменения фармакологического действия. Необходимо указать информацию по

изучению фармакодинамического взаимодействия активного вещества с другими лекарственными препаратами или веществами.

5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.

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

Информация должна быть представлена по проведенным клиническим исследованиям, которые, по возможности, должны быть рандомизированными и контролируемыми, где исследуемый лекарственный препарат сравнивается с плацебо и (или) лекарственным препаратом с доказанной терапевтической эффективностью, использование любого другого дизайна исследования необходимо обосновать. Выбор контрольных групп различается в каждом конкретном случае в зависимости от этических аспектов и области применения, поэтому, в отдельных случаях, более целесообразно сравнивать эффективность нового лекарственного препарата с эффективностью лекарственного препарата с доказанной (установленной) терапевтической эффективностью, чем с плацебо.

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

Протокол исследования, содержащийся в регистрационном досье, должен включать описание использованных статистических методов, число пациентов и причины для их включения (включая расчеты статистической мощности исследований), примененный уровень значимости и описание статистической единицы (используемые статистические параметры). Меры, принятые во избежание необъективной оценки, особенно методы рандомизации, должны быть соответственно обоснованы и документированы. Информация о

включении большого количества пациентов для участия в исследовании не должна считаться равноценной заменой соответствующим образом контролируемому исследованию.

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

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

Эти отчеты необходимо включить в регистрационное досье.

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения.

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

5.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов.

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

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработки результатов клинических исследований.

Часть II. специальные требования к модулям регистрационного досье, сопровождающим заявку на регистрацию

б. Требования к документам регистрационного досье воспроизведенных лекарственных препаратов

Регистрационное досье воспроизведенного лекарственного препарата предоставляется в соответствии с требованиями данного раздела с учетом Правил проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в сфере обращения лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза.

Выбор референтного препарата в исследованиях биоэквивалентности осуществляется в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в сфере обращения лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза.

Для воспроизведенного лекарственного препарата биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату должна

быть продемонстрирована соответствующими исследованиями биодоступности в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств в сфере обращения лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза.

ОХЛП и ИМП воспроизведенного лекарственного препарата должны соответствовать ОХЛП и ИМП оригинального лекарственного препарата. В случае отличия показаний к применению в сторону расширения, или режима дозирования или пути введения в инструкции по медицинскому применению воспроизведенного лекарственного препарата от оригинального лекарственного препарата следует предоставить результаты соответствующих клинических исследований.

6.1. Модуль 1

В разделе 1.5.2. заявитель должен представить краткую информацию (до 5 страниц), в которой резюмируются обоснования и факты, используемые для того, чтобы показать, что лекарственный препарат, для регистрации которого подается заявление, является:

- воспроизведенным лекарственным препаратом соответствующего референтного лекарственного препарата; данное резюме должно содержать информацию о препарате, его качественном составе и количественном содержании активного вещества, его лекарственной форме и профиле безопасности и (или) эффективности его активного вещества по сравнению с активным веществом референтного препарата, а также, при необходимости, сведения о биологической доступности и биоэквивалентности данного препарата;

- в определенных случаях, может потребоваться план управления рисками.

В случае отсутствия определенных элементов следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе.

6.2. Модуль 2

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

- резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях, возможных продуктов разложения, образующихся при хранении) в сериях препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

- оценке исследований биоэквивалентности или объяснение, почему подобные исследования не проводились;

- обновление литературных публикаций по активному веществу в рамках настоящей заявки на регистрацию; данное требование может выполняться путем ссылок на статьи в рецензируемых журналах;

- каждый пункт в общей характеристике лекарственного препарата, ранее не известный или вытекающий из характеристик препарата и/или его терапевтической группы, следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах (резюме) и подкрепить доказательствами из опубликованной литературы и/или из результатов дополнительных исследований;

- при различии химических форм активного вещества: солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата, следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата.

6.3. Модуль 3

Следует представить Модуль 3 полностью.

6.4. Модули 4 и 5

Результаты исследований биоэквивалентности, проведенных в случаях, когда это необходимо, следует включить в раздел 5.3.1. Результаты доказательства эквивалентности по процедуре биовейвер должны быть представлены в разделе 5.3.1.2. Также необходимо представить отчет о валидации биоаналитического метода. Также необходимо предоставить данные по концентрации, фармакокинетике и по статистическому анализу.

В отчете необходимо указать сведения об исследователе(ях) и организации, где они работают, место (организации) и периода проведения исследования. К отчету необходимо приложить сертификаты аудитов, при наличии.

В отчете исследования или отдельном официальном письме должны быть подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности ЕАЭС, а также указаны следующие сведения об референтном препарате – дозировка, лекарственная форма, номер серии, наименование производителя, срок годности и страна приобретения.

Необходимо указать название и состав тестируемого препарата(-ов), размер серии, дату производства, и, если возможно, дату окончания срока годности.

В приложении к отчету об исследовании необходимо добавить сертификаты анализа серии референтного и тестируемого препаратов, использованных в исследовании.

Следует предоставить документ (официальное письмо), подписанный уполномоченным лицом по качеству производителя и подтверждающий, что количественный состав и производства тестируемого препарата идентично количественному составу и производству лекарственный препарат, заявленный на регистрацию.

При различии химических форм активного вещества: солей, эфиров, изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата, следует представить дополнительную информацию (в соответствии со структурой общего технического документа), доказывающую, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата.

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

Исследования биодоступности не будут требоваться в случае наличия данных о соответствии воспроизведенного лекарственного препарата критериям, определенным в правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов Союза.

Для воспроизведенного лекарственного препарата, активное вещество которого представлено другой солью, эфиром или производным активного вещества зарегистрированного препарата, представляются отчеты соответствующих доклинических и (или) клинических исследований/исследований сравнительной биодоступности, доказывающие отсутствие изменений в фармакокинетике, фармакодинамике и (или) токсичности воспроизведенного лекарственного препарата. В случае

непредставления таких доказательств, данное вещество рассматривается как новое активное вещество.

7. Требования к документам регистрационного досье гибридного лекарственного препарата

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

7.1. Модуль 1

В разделе 1.5.2 заявитель должен представить краткую информацию (до 5 страниц), в которой обобщаются обоснования и факты, используемые для того, чтобы показать, что препарат, для регистрации которого подается заявление, является гибридным препаратом по отношению к соответствующему референтному препарату; такое обобщение должно содержать информацию о препарате, активной фармацевтической субстанции, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению, способе применения по сравнению с референтным препаратом, а также, при необходимости, сведения о биодоступности и биоэквивалентности данного препарата.

В определенных случаях, может потребоваться план управления рисками.

В случае отсутствия определенных элементов следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе.

7.2. Модуль 2

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

- резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях, возможных продуктов разложения, образующихся при хранении) в сериях препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;

- обновление литературных публикаций по активному веществу в рамках настоящей заявки на регистрацию; данное требование может выполняться путем ссылок на статьи в рецензируемых журналах;

- каждый пункт в общей характеристике лекарственного препарата, ранее не известный или вытекающий из характеристик препарата и/или его терапевтической группы, следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах/резюме и подкрепить доказательствами из опубликованной литературы и/или из результатов дополнительных исследований;

- следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и/или эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата (резюме собственных доклинических и (или) клинических исследований).

7.3. Модуль 3

Следует представить Модуль 3 полностью.

7.4. Модули 4 и 5

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

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

	Варианты представления заявок	Дополнительные данные, которые требуются
a)	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/эффективности (иначе следует рассматривать как новое активное вещество)
b)	Другой способ применения/другая лекарственная форма (для парентерального введения, необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения) i) новый путь введения ii) иная лекарственная форма (при том же способе введения)	Клинические данные (безопасность/эффективность), фармакокинетика, соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость), если это применимо
c)	другая дозировка при том же пути введения/лекарственной форме и показаниям к применению	Сравнительная Биодоступность (см. правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов Союза)
d)	сверхбиодоступные препараты при сохранении интервала дозирования, но со снижением дозы, предназначенные для достижения сходной концентрации в плазме/крови	Может быть достаточно исследований сравнительной биодоступности (см. правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов Союза).
e)	активные вещества - в иных комбинациях дозировок - с другими дозировками, или если одно или несколько из них предназначены для модифицированного высвобождения	

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

Для лекарственных препаратов, активное вещество которых хорошо изучено в медицинском применении, с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности (включая витамины и витаминно-минеральные комплексы), должны применяться следующие специальные правила.

Заявитель должен подавать Модули 1, 2 и 3, как описано в части I настоящего приложения.

В Модулях 4 и 5 в подробной научной библиографии необходимо указывать доклинические и клинические характеристики.

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

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

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

количественные аспекты использования активного вещества;

частота научных публикаций и актуальности использования активного вещества в течение последних 5 лет перед подачей заявления (со ссылкой на публикации в научных источниках);

согласованность научных оценок.

Для определения хорошо изученного применения различных активных веществ может понадобиться оценка за различные периоды времени. Период времени, необходимый для определения хорошо изученного медицинского применения активного вещества, должен быть не менее 10 лет на рынках государств-членов, за исключением биологических лекарственных препаратов;

2) материалы регистрационного досье, представленные заявителем, должны включать все аспекты оценки безопасности и эффективности, содержать или давать ссылку на обзор соответствующей литературы с учетом пред- и пострегистрационных исследований и опубликованной научной литературы относительно результатов эпидемиологических исследований и особенно сравнительных эпидемиологических исследований, всю документацию, как положительную, так и отрицательную. Библиографическая ссылка

на другие источники доказательств (пострегистрационные исследования, эпидемиологические исследования и т.п.), кроме данных, касающихся методов контроля и испытаний, может быть доказательством безопасности и эффективности лекарственного препарата при условии, что в регистрационном досье четко объяснено и обосновано использование этих источников информации;

3) необходимо обосновать, почему может считаться доказанным приемлемый уровень безопасности и/или эффективности, несмотря на отсутствие некоторых исследований;

4) в доклинических и/или клинических обзорах необходимо объяснить значимость любых представленных данных, касающихся уже зарегистрированного лекарственного препарата, отличного от того, который предлагается к регистрации. Необходимо представить обоснование по поводу того, можно ли заявленный лекарственный препарат считать подобным уже зарегистрированному лекарственному препарату, несмотря на существующие различия;

5) пострегистрационный опыт использования может содержать информацию об использовании других лекарственных препаратов, содержащих те же активные вещества.

6) в случае если лекарственный препарат имеет опыт применения на рынках третьих стран представляется периодический обновляемый отчет по безопасности лекарственного препарата за последние 5 лет до подачи заявления.

9. Требования к регистрационному досье комбинированных лекарственных препаратов

Для новых лекарственных препаратов, представляющих собой комбинацию двух или более ранее известных активных веществ⁵ в одной лекарственной форме, представляется полное регистрационное досье (Модули 1-5), в соответствии с частью 1 данного приложения. Модуль 3 включает сведения о производстве, контроле качества, производителе каждого активного вещества, входящего в состав комбинированных лекарственных препаратов⁶. В Модулях 4 и 5 представляются результаты доклинических и клинических исследований заявляемых комбинаций активных веществ.

10. Требования к регистрационному досье биосимиляров (биоаналогов)

Для регистрации биоаналогов (биосимиляров) предоставляются данные сравнительных исследований его с референтным биологическим лекарственным препаратом. Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биоаналога (биосимиляра) на производственной, доклинической и клинической фазе его разработки должны сравниваться с одним и тем же референтным биологическим лекарственным препаратом в соответствии с Правилами исследования биоаналогов (биосимиляров) Союза. Регистрационное досье биоаналога (биосимиляра) предоставляется в соответствии с требованиями данного раздела.

10.1. Модуль 1

⁵ Активные вещества, входящие в состав комбинированных лекарственных препаратов, ранее зарегистрированные в составе однокомпонентных препаратов.

⁶ Однокомпонентные лекарственные препараты, представленные в комбинированной упаковке, не могут рассматриваться в качестве комбинированных лекарственных препаратов.

10.1.1. В разделе 1.5.2. заявитель должен представить краткую информацию, в которой обобщаются обоснования и факты, используемые для того, чтобы показать, что препарат, для регистрации которого подается заявление, является биосимиляром оригинального лекарственного препарата. Такое обобщение должно содержать информацию о препарате, активном веществе, лекарственной форме, дозировках, показаниях к применению, способе применения по сравнению с референтным препаратом.

10.1.2. В разделе 1.7. вместе с краткой информацией о системе фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения представляется план управления рисками на заявляемый биосимиляр.

10.1.3. В случае отсутствия определенных элементов, следует представить обоснование их отсутствия в соответствующем разделе.

10.2. Модуль 2

В обзоре данных по качеству, доклинических и клинических данных необходимо представить сравнительную информацию с референтным лекарственным препаратом, критерии выбора референтного препарата. Необходимо представить обоснование объема проведенных сравнительных доклинических и (или) клинических исследований с учетом требований правил по исследованиям биологических лекарственных препаратов Союза.

10.3. Модуль 3

В Модуле 3 необходимо представить следующие данные с учетом требований правил по исследованиям биологических лекарственных препаратов Союза:

1) подтверждение сходства молекулярных и биологических характеристик активных веществ биосимиляра и референтного биологического лекарственного препарата (данные по первичной

структуре и структурам более высокого порядка; посттрансляционным модификациям, включая, в частности, гликоформы; биологической активности; чистоте; примесям);

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

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

4) полное описание и данные по производственному процессу, начиная с разработки экспрессирующих конструкций (систем), исходного штамма-продуцента и банков клеток, культуры/культивирования клеток, сбора, очистки, дополнительные производственные процессы после выделения и очистки продукта, наполнения контейнеров для нерасфасованного продукта и готовой лекарственной формы, хранения;

5) исследования, проводимые в ходе фармацевтической разработки для определения и обоснования лекарственной формы, состава и системы упаковки/укупорки (включая их целостность для предотвращения микробного загрязнения);

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

7) исследования стабильности.

10.4. Модуль 4

В Модуле 4 следует представить результаты доклинических (неклинических) исследований биосимляра в сравнении с референтным биологическим лекарственным препаратом с учетом правил по исследованиям биологических лекарственных препаратов Союза:

1) исследования *in vitro* связывания с рецептором или исследования на клетках (например, анализ пролиферации клеток или анализ цитотоксичности);

2) исследования *in vivo* на подходящем виде животных (на котором была изучена фармакодинамическая и/или токсикологическая активность референтного биологического лекарственного препарата);

3) кривая зависимости доза-эффект, определение начальной безопасной дозы и схем повышения дозы в последующих клинических исследованиях, исследования фармакологической безопасности;

4) при необходимости результаты, как минимум, одного исследования токсичности при многократном введении, включая оценку токсикокинетики, определение и характеристики иммунных

ответов, в том числе титры антител, перекрестная реактивность с гомологичными эндогенными белками и нейтрализующая способность;

5) при необходимости оценка местной переносимости.

10.5. Модуль 5

В Модуле 5 представляются с учетом правил по исследованиям биологических лекарственных препаратов Союза:

1) результаты клинических исследований биосимиляра в сравнении с референтным лекарственным препаратом:

- фармакокинетические исследования (фармакокинетические исследования при однократном введении; фармакокинетические исследования при многократном введении при наличии зависимости фармакокинетики от дозы и времени; фармакокинетическое сравнение биосимиляра и референтного препарата должно включать изучение абсорбции, биодоступности, характеристик выведения, т.е. клиренса и/или периода полувыведения); фармакодинамические исследования (фармакодинамические эффекты должны оцениваться на подходящей популяции и с применением доз из крутой части кривой зависимости доза-эффект в доклинических исследованиях; фармакодинамические маркеры должны выбираться в зависимости от их клинической значимости);

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

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

- период наблюдения при исследованиях на иммуногенность должен соответствовать планируемой длительности лечения и предполагаемого времени образования антител, и не должен быть меньше 12 месяцев, при другой длительности исследования должно быть представлено обоснование;

- при клинически значимых случаях образования титров антител и сохранения их титра в течение определенного времени, потенциальные изменения характера иммунного ответа и клинические последствия требуется изучить в пред- и пострегистрационный период;

- основные клинические данные должны быть получены с использованием лекарственного препарата, произведенного путем окончательного производственного процесса, т.е. лекарственного препарата, на которое подается заявление на регистрацию; для любых отклонений от этих требований заявитель должен представить обоснование, и при необходимости, данные дополнительных фармакокинетических исследований, сравнивающих фармакокинетические профили лекарственного препарата с окончательным и более ранним составом;

2) спецификация безопасности (с описанием важных выявленных и возможных негативных аспектов безопасности референтного

препарата, класса лекарственных средств и/или биосимиляра) и план фармаконадзора биосимиляра в пострегистрационный период (с описанием планируемых пострегистрационных мероприятий и методов, основывающихся на спецификации безопасности, плана управления и минимизации рисков, в том числе информационные материалы для пациентов и/или медицинских и фармацевтических работников).

11. Регистрационное досье для заявок в исключительных случаях

Если, заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно представить полные данные об эффективности и безопасности при обычных условиях использования, так как:

- показания к применению, по которым предполагается применять лекарственный препарат, настолько редки, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения, или

- при существующих научных данных не может быть представлена полная информация, или

- сбор такой информации будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики, то регистрационное удостоверение может выдаваться на условиях выполнения определенных обязательств.

Эти обязательства могут включать следующее:

- заявитель должен завершить определенную программу исследований по безопасности или эффективности в период времени, указанный уполномоченным органом государства-члена, результаты которой должны являться основой для повторной оценки профиля польза/риск;

- лекарственный препарат, который рассматривается, может отпускаться только по рецепту и может, в определенных случаях, применяться только под строгим медицинским наблюдением, возможно в больнице, а в случае с радиофармацевтическими средствами, уполномоченным лицом;

- инструкция по медицинскому применению и любая медицинская информация должны обратить внимание медицинского работника на тот факт, что имеющиеся характеристики рассматриваемого лекарственного препарата являются недостаточными в определенных разделах эффективности или безопасности.

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

12. Биологические лекарственные препараты

Модуль 3 регистрационное досье вакцин, препаратов крови формируется с учетом их особенностей, указанных в данном разделе.

12.1. Лекарственные препараты, полученные из плазмы

Для лекарственных препаратов, полученных из крови или плазмы человека, в порядке исключения из общих требований к Модулю 3 регистрационного досье, требования к исходным материалам и сырью, полученным из крови/плазмы человека, могут заменяться мастер файлом на плазму, соответствующим настоящей части.

12.1.1. Общие принципы.

В рамках этого приложения:

мастер файл на плазму является самостоятельным документом, отдельным от регистрационного досье, содержащим все значимые подробные сведения о характеристиках всей плазмы крови человека, использованной в качестве исходного материала и/или сырья при

производстве субфракций или промежуточных фракций, компонентов вспомогательных веществ или активных веществ, являющихся частью лекарственных препаратов или медицинских изделий;

каждый центр или учреждение, фракционирующие/перерабатывающие плазму человека должны готовить и поддерживать обновленным набор подробной значимой информации, указанной в мастер файле на плазму;

мастер файл на плазму должен представляться заявителем или держателем регистрационного удостоверения в уполномоченный орган. Если заявитель или держатель регистрационного удостоверения не являются владельцем мастер файла, мастер файл должен быть доступен для заявителя или держателя регистрационного удостоверения для его представления в уполномоченные органы. В любом случае заявитель или держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за лекарственный препарат;

если регистрационное досье касается компонента, полученного из плазмы, должна быть сделана ссылка на мастер файл владельца относительно использованной плазмы в качестве исходного материала/сырья.

12.1.2. Дополнительные требования к содержанию материалов регистрационного досье.

Мастер файл владельца должен содержать информацию о плазме, использованной как исходный материал/сырье, а именно:

1) Происхождение плазмы

информация о центрах или учреждениях, в которых проводится сбор крови/плазмы, включая инспекцию и специальное разрешение на ведение данного вида деятельности, а также эпидемиологические данные об инфекциях, передающихся через кровь в регионе;

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

критерии отбора/исключения доноров крови/плазмы;

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

2) Качество плазмы и ее безопасность

соответствие статьям (монографиям) Фармакопеи Союза, либо при отсутствии таких статей (монографий) – в соответствии со статьями (монографиями) государственных фармакопей государств-членов;

контроль собранной крови/плазмы и ее пулов на наличие возбудителей инфекций, включая информацию о методах контроля и, в случае пулов плазмы, данные валидации использованных методик.

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

условия хранения и транспортировки плазмы.

процедура хранения любого материала и/или период карантина.

характеристика пула плазмы.

3) Описание установленной системы взаимодействия между производителем лекарственного препарата, полученного из плазмы, и (или) центром или учреждением, фракционирующим и (или) перерабатывающим плазму, с одной стороны, и центром или учреждением по сбору и контролю крови/плазмы – с другой, а также согласованные ими спецификации.

Дополнительно, мастер файл на плазму должен содержать перечень лекарственных препаратов на которые он распространяется,

независимо от того, являются ли эти лекарственные препараты зарегистрированными, или находятся в процессе регистрации, или в стадии клинических исследований.

12.1.3. Экспертиза и выдача заключения.

В отношении незарегистрированных лекарственных препаратов заявитель должен подать в уполномоченный орган полное досье, которое будет сопровождаться отдельным мастер файлом на плазму, если таковой ранее им не составлялся и не представлялся.

Мастер файл на плазму подлежит экспертизе в рамках регистрации. При положительных результатах экспертизы выдается заключение (сертификат, свидетельство) Союза на мастер файл, которое должно сопровождаться экспертным отчетом. Выданное заключение (сертификат, свидетельство) действительно на всей территории Союза.

Мастер файл на плазму подлежит ежегодному обновлению и повторной экспертизе.

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

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

12.2. Вакцины.

В отношении вакцин для медицинского применения, в порядке исключения из общих требований к Модулю 3 регистрационного досье «Активная фармацевтическая субстанция», применяются следующие требования на основании использования системы мастер файла вакцинного антигена.

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

12.2.1. Общие принципы.

В рамках этого приложения:

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

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

комбинированная (поливалентная) вакцина содержит, по крайней мере, два различных вакцинных антигена, которые предназначены для профилактики одного или нескольких инфекционных заболеваний;

моновалентная вакцина – это вакцина, которая содержит один вакцинный антиген, предназначенный для профилактики одного инфекционного заболевания.

12.2.2. Дополнительные требования к содержанию материалов регистрационного досье.

Мастер файл вакцинного антигена должен содержать следующую информацию, извлеченную из соответствующей части (Активная

фармацевтическая субстанция) Модуля 3 «Качество», как описано в части I этого приложения.

Активное вещество

1. Общая информация, включая сведения о соответствии статье(ям) (монографии(ям)) Фармакопеи Союза, либо при отсутствии таких статей (монографий) – статьям (монографиям) государственных фармакопей государств-членов.

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

3. Характеристика активного вещества.

4. Контроль качества активного вещества.

5. Стандартные образцы и материалы.

6. Контейнер и укупорочная система активного вещества.

7. Стабильность активного вещества.

в) Экспертиза и выдача заключения.

- Для новых вакцин, которые содержат новый вакцинный антиген, заявитель должен подать в уполномоченный орган государства-члена полное регистрационное досье, включая все мастер файлы вакцинного антигена на каждый вакцинный антиген, который является частью новой вакцины, если мастер файл вакцинного антигена на такой вакцинный антиген отсутствует. При положительных результатах экспертизы выдается заключение (сертификат, свидетельство) Союза на мастер файл, которое должно сопровождаться экспертным отчетом. Выданное заключение (сертификат, свидетельство) действительно на всей территории Союза.

- Требования, указанные в предыдущей части настоящего пункта также применяются к каждой вакцине, которая состоит из новой комбинации вакцинных антигенов, независимо от того, является один или более антигенов частью вакцин, которые уже зарегистрированы в государствах-членах.

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

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

12.3. Упрощенное регистрационное досье для вакцин с хорошо изученным медицинским применением, производство которых на территории государств-членов осуществлялось до 2000 года

Для вакцин, вакцинный антиген которых хорошо изучен в медицинском применении, с подтвержденной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, производство которых на территории государств-членов осуществлялось до 2000 года должны применяться следующие специальные правила.

Заявитель должен подавать Модуль 3, как описано в части I настоящего приложения и разделе 12.2 части II настоящего приложения.

В Модулях 4 и 5 вместо отчетов о доклиническом и клиническом изучении представляется научная обзорная библиография в которой необходимо указывать доклинические и клинические характеристики.

13. Радиофармацевтические препараты и прекурсоры

Регистрационное досье на регистрацию радиофармацевтических препаратов и их прекурсоров представляются в соответствии с требованиями данного раздела.

13.1. Радиофармацевтические препараты

13.1.1. Модуль 3

а) В радиофармацевтическом наборе, который снабжается радиоактивной меткой после поставки производителем, за активное вещество принимают часть набора, предназначенную для переноса или связывания радионуклида. Описание метода производства радиофармацевтического набора должно включать подробные данные по производству набора и данные рекомендуемой окончательной обработки для производства радиоактивного лекарственного препарата. Требуемые спецификации радионуклида должны описываться в соответствии, если применимо, с общей или частной статьей (монографией) Фармакопеи Союза, либо при отсутствии таких статей (монографий) – в соответствии со статьями (монографиями) государственных фармакопей государств-членов или базовой фармакопеи.

В дополнение, следует описать все соединения, необходимые для введения радиоактивной метки. Также следует описать структуру соединения с радиоактивной меткой.

Необходимо проанализировать ядерные реакции радионуклидов.

Как материнский, так и дочерний радионуклиды генератора считаются активными веществами.

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

в) Исходные материалы включают целевые материалы для облучения.

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

д) Необходимо описывать радионуклидную чистоту, радиохимическую чистоту и специфическую активность.

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

ж) Требование выразить содержание активных веществ на основании массы активной части молекулы должно применяться только к радиофармацевтическим наборам. Для радионуклидов радиоактивность необходимо выражать в беккерелях, с указанием даты и, если необходимо, времени и часового пояса. Необходимо указывать тип радиоктивности.

з) Спецификации лекарственного препарата, являющегося радиофармацевтическим набором, должны включать испытания свойств препарата после введения радиоактивной метки. Необходимо включать соответствующие контроли на радиохимическую и радионуклидную чистоту соединения с радиоактивной меткой. Любой материал, необходимый для введения радиоактивной метки подлежит установлению подлинности и количественному определению.

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

13.1.2. Модуль 4

Токсичность может быть связана с дозой излучения. В диагностике – это нежелательное последствие применения

радиофармацевтических лекарственных препаратов; в терапии – это желаемое свойство, поэтому при оценке безопасности и эффективности радиофармацевтических препаратов необходимо указывать требования к лекарственным препаратам и аспекты радиационной дозиметрии. Необходимо документировать действие излучения на орган/ткань. Показатель поглощенной дозы излучения необходимо рассчитывать с указанием системы использованных международно признанных единиц измерения при определенном пути введения.

13.1.3. Модуль 5

Если применимо, необходимо представить результаты клинических испытаний или привести в клинических обзорах (Модуль 2) обоснование их отсутствия.

13.2 Радиофармацевтические прекурсоры, используемые для введения радиоактивных меток

В случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного только для введения радиоактивных меток, прежде всего, необходимо представить информацию, которая будет касаться возможных последствий недостаточной эффективности введения радиоактивных меток или диссоциации *in vivo* конъюгата с радиоактивной меткой, т.е. вопросы, связанные с действием, которое оказывает на пациентов свободный радионуклид. В дополнение, также необходимо представить соответствующую информацию относительно факторов риска, т.е. радиоактивного воздействия на персонал больницы и окружающую среду.

В частности необходимо представить следующую информацию:

13.2.1. Модуль 3

Положения Модуля 3 должны применяться при регистрации радиофармацевтических прекурсоров, как указано выше (абзацы а-и), если применимо.

13.2.2. Модуль 4

Относительно токсичности при однократном и многократном введении необходимо представить результаты доклинических исследований, проведенные в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики.

Исследования на мутагенность радионуклидов не считаются применимыми в данном конкретном случае.

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

13.2.3. Модуль 5

Клиническая информация, полученная в ходе клинических исследований с использованием прекурсора самого по себе, не считается значимой в случае радиофармацевтического прекурсора, предназначенного исключительно для введения радиоактивной метки.

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

14. Гомеопатические лекарственные препараты

14.1. Модуль 3

а) Терминология

Латинское название гомеопатического материала, описанного в регистрационном досье, должно соответствовать латинскому названию

в Фармакопее Союза или, при отсутствии такового, в государственных фармакопеях государств-членов, Европейской фармакопее или гомеопатических фармакопеях стран Европейского союза.

б) Контроль исходных материалов

Характеристики и документы по исходным материалам, включая сырье и промежуточные продукты до конечного разведения, которые вводятся в лекарственный препарат, сопровождающие заявку, должны дополняться данными о гомеопатической основе.

Основные требования по качеству должны применяться ко всем исходным материалам и сырью, как и к промежуточным этапам производственного процесса, до конечного разведения, которое вводится в лекарственный препарат. Целесообразно провести количественное определение токсических компонентов (при их наличии) если позволяет конечное разведение. Каждый этап производственного процесса от исходных материалов до конечного разведения требует детального описания.

В случае разведений, этапы разведения необходимо проводить в соответствии с методами производства гомеопатических препаратов, которые изложены в соответствующей монографии Фармакопее Союза или, при отсутствии такового, в фармакопеях государств-членов, Европейской фармакопее или гомеопатических фармакопеях стран Европейского союза.

в) Контрольные испытания лекарственного препарата

К гомеопатическим лекарственным препаратам должны применяться основные требования по качеству, любые исключения заявителю необходимо обосновать.

Должны проводиться количественное определение и/или идентификация всех токсикологически значимых компонентов. При

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

г) Испытания на стабильность

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

14.2. Модуль 4

Данные доклинических исследований токсичности.

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

Для новых гомеопатических препаратов, не упоминаемых в фармакопеях и монографиях: обязательно представляются данные токсикологических исследований, обоснование подбора различных дозировок и последующие данные клинического исследования

14.3. Модуль 5

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

Отсутствие любой информации необходимо обосновать, например, обосновать, как может быть подтвержден допустимый

профиль эффективности и безопасности при отсутствии некоторых исследований.

Для гомеопатических препаратов, не упоминаемых в фармакопеях и монографиях обязательно представляются данные клинических исследований (в соответствии с требованиями настоящего приложения), обоснование подбора различных дозировок.

Для гомеопатических препаратов, имеющих многолетний опыт применения (не менее 30 лет) и включенных в фармакопеи: представляется обзор данных научной литературы об эффективности и безопасности гомеопатического препарата в заявляемой области применения.

В ОХЛП и ИМП включается указание, что лекарственное средство является гомеопатическим препаратом.

14.4. Упрощенное регистрационное досье для гомеопатических лекарственных препаратов

Для регистрации гомеопатических лекарственных препаратов, удовлетворяющих всем следующим условиям предоставляется упрощенное досье:

а) предназначены для приема внутрь или для наружного применения;

б) на упаковке лекарственного препарата, ОХЛП или ИМП не приведено конкретного терапевтического показания к применению;

в) степень разведения является достаточной для того, чтобы гарантировать безопасность лекарственного препарата, в частности лекарственный препарат не содержит более чем 1/10 000 частей маточного раствора или не содержит более чем 1/100 от минимальной

дозы, применяемой в аллопатии в отношении действующих веществ, наличие которых в лекарственном препарате требует отпуска по рецепту,

Категория отпуска таких гомеопатических лекарственных препаратов устанавливается во время регистрации.

Заявка на проведение специальной, упрощенной процедуры регистрации может охватывать серию лекарственных препаратов, полученных из одного и того же гомеопатического сырья или видов сырья.

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

- приведенное в фармакопее научное название или другое название гомеопатического сырья или видов сырья и данные о путях введения, лекарственных формах и степени разведения, подлежащих регистрации;

- один или более макетов потребительской и первичной упаковки, а также ОХЛП и инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу) гомеопатических лекарственных препаратов, заявляемых на процедуру упрощенной регистрации;

- досье с описанием способа получения и контроля гомеопатического сырья или видов сырья обоснование его (их) гомеопатического использования на основании соответствующей библиографии;

- описание производства и контроля для каждой лекарственной формы и описание способа разведения и усиления действия («потенцирования»);

- лицензия на производство для данного лекарственного препарата;
- копии свидетельств о регистрации лекарственного препарата по упрощенной процедуре, полученных в других странах;
- данные о стабильности лекарственного средства.

15. Растительные лекарственные препараты

Регистрационное досье на регистрацию растительных лекарственных препаратов представляются в соответствии с требованиями данного раздела.

15.1. Модуль 3

Положения Модуля 3, включая соответствие фармакопейным статьям (монографиям) Фармакопеи Союза, должны применяться при регистрации растительных лекарственных препаратов. Необходимо учитывать имеющиеся научные сведения на момент подачи заявки.

15.1.1. Субстанции растительного происхождения

В рамках этого приложения термин «субстанция растительного происхождения» считается эквивалентным терминам «лекарственное растительное сырье» и «продукт из лекарственного растительного сырья».

Относительно номенклатуры лекарственного растительного сырья необходимо указать биноминальное научное название растения (род, вид, разновидность и автора) и хемотип (если необходимо), источник происхождения сырья (лабораторный код), части производящего растения, название (определение) субстанции растительного

происхождения и другие названия (синонимы, указанные в иных Фармакопеях).

Относительно номенклатуры продукта из лекарственного растительного сырья необходимо указать биномиальное научное название растения (род, вид, разновидность и автора) и хемотип (если необходимо), источник происхождения сырья (лабораторный код), части производящего растения, название (определение) субстанции растительного происхождения и другие названия (синонимы, указанные в иных Фармакопеях).

Раздел «Структура» для субстанций растительного происхождения, включает указание физического (агрегатного) состояния, описание компонентов с известным терапевтическим действием или маркеры (молекулярная формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, включая относительную и абсолютную пространственную структуру, молекулярную формулу и относительную молекулярную массу), а также другие компоненты.

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

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

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

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

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

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

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

Следует представить спецификации для растительного лекарственного сырья и продуктов из растительного лекарственного сырья, если применимо.

Необходимо указать используемые аналитические методики для испытаний субстанции растительного происхождения, представить отчеты по их валидации, включая экспериментальные данные для аналитических методик, используемые для испытаний субстанции растительного происхождения, если применимо.

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

Необходимо представить обоснование спецификаций субстанции растительного происхождения, если применимо.

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

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

15.1.2. Растительные лекарственные препараты

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

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

15.1.3 Модули 4 и 5

Результаты доклинических (токсикологических и фармакологических) и клинических исследований;

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

15.2. Упрощенное регистрационное досье растительных лекарственных препаратов

Упрощенное регистрационное досье на регистрацию растительных лекарственных препаратов предоставляется для настоек, экстрактов, эфирных масел, отжатых соков, переработанных экссудатов, измельченных или порошкообразных частей растения при соблюдении следующих требований:

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

б) применяются в определенной концентрации и дозировке;

в) предназначены для перорального, наружного и/или ингаляционного применения;

г) безопасность применения растительного лекарственного препарата основывается на длительном опыте применения не менее 30 лет в Союзе;

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

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

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

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

Модуль 2

Библиографические или экспертные данные о том, что рассматриваемый лекарственный препарат, или соответствующий препарат использовался в течение, по крайней мере, 30 лет до момента подачи заявки на территории Союза.

16. Орфанные препараты
(препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний).

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

Часть IV. Высокотехнологические лекарственные препараты.

17.1. Введение.

Для регистрационных досье высокотехнологических лекарственных препаратов необходимо соблюдать требования к формату (Модуль 1, 2, 3, 4 и 5), описанные в части I этого приложения.

Технические требования к Модулям 3, 4 и 5 необходимо применять к биологическим лекарственным препаратам, как описано в части I этого приложения. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам, описанные в разделах 17.3, 17.4 и 17.5 этой части, объясняют, как требования в части I применяются к высокотехнологическим лекарственным препаратам.

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

Анализ рисков может включать всю разработку. Факторы риска, которые могут рассматриваться, включают: происхождение клеток

(аутологичные, аллогенные, ксеногенные), способность к пролиферации и/или дифференцировке, а также способность вызывать иммунный ответ, манипуляции с клетками, комбинация клеток с биоактивными молекулами или медицинскими изделиями, природа генотерапевтического лекарственного препарата, способность к репликации вирусов или размножению микроорганизмов, используемых *in vivo*, степень интеграции последовательностей нуклеиновых кислот или генов в геном, продолжительность функционирования (существования), риск онкогенности и способ введения или использования.

Соответствующие имеющиеся неклинические и клинические данные или опыт с другими связанными высокотехнологическими лекарственными препаратами может также рассматриваться при анализе рисков.

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

17.2. Определения.

17.2.1. Генотерапевтические лекарственные препараты.

Генотерапевтический лекарственный препарат – это биологический лекарственный препарат:

(а) содержащий активное вещество, содержащее или состоящее из рекомбинантной нуклеиновой кислоты, используемой или вводимой человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности;

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

Генотерапевтические лекарственные препараты не включают вакцины против инфекционных заболеваний.

17.2.2. Лекарственные препараты на основе соматических клеток

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

(а) содержащий или состоящий из клеток или тканей, которые подвергались существенным манипуляциям, таким образом, что их биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, значимые для клинического использования были изменены; или состоящий из клеток или тканей, которые не предназначены для применения с целью осуществления одних и тех же основных функций у реципиента и донора;

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

В рамках пункта (а) такие манипуляции как: разрезание, измельчение, придание формы, центрифугирование, обработка растворами антибиотиков или антисептиков, стерилизация, облучение, разделение клеток, их концентрирование или очистка, фильтрование,

лиофилизация, замораживание, криоконсервация, витрификация, в частности, не рассматриваются как существенные манипуляции.

17.3. Специальные требования к Модулю 3

17.3.1. Специальные требования для всех высокотехнологических лекарственных препаратов.

Необходимо представить описание системы прослеживаемости, которую заявитель обязуется установить и поддерживать, чтобы проследить источники получения (происхождения), производство, упаковку, хранение, транспортировку и доставку в медицинскую организацию отдельного лекарственного препарата и его исходных материалов и сырья, включая все вещества, контактировавшие с содержащимися в нем клетками или тканями.

Система прослеживаемости должна дополнять и согласовываться с требованиями к системам прослеживаемости, государств-членов Союза относительно клеток и тканей человека.

17.3.2. Специальные требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам

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

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

Лекарственный препарат должен состоять из последовательности(ей) нуклеиновой кислоты или генетически модифицированного микроорганизма(ов) или вируса(ов), и быть упакован в первичную упаковку для медицинского использования.

Лекарственный препарат может комбинироваться с медицинским изделием.

Активное вещество должно состоять из последовательности(ей) нуклеиновой кислоты или генетически модифицированного микроорганизма(ов) или вируса(ов).

17.3.2.1.2. Генотерапевтические лекарственные препараты, содержащие генетически модифицированные клетки.

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

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

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

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

17.3.2.1.5. Для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения

генетически модифицированных клеток, т.е. исходные материалы для получения вектора, вектор и клетки человека и животных. Принципы надлежащей производственной практики должны применяться начиная с системы банков, используемой для производства вектора и далее до готового продукта.

17.3.2.2. Специальные требования

В дополнение к требованиям, изложенным в разделе 3.2.1 и 3.2.2 части I этого приложения, должны применяться следующие требования:

а) информацию необходимо представить по всем исходным материалам, используемым для производства активного вещества, включая продукты, необходимые для генетической модификации клеток человека и животных и, если необходимо, последующего культивирования и консервирования генетически модифицированных клеток, учитывая возможное отсутствие этапов очистки;

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

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

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

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

Для генетически модифицированных клеток в дополнение к определенным требованиям к генотерапевтическим лекарственным препаратам следует применять требования к качеству для лекарственных препаратов на основе соматических клеток и препаратов тканевой инженерии (см. раздел 17.3.3.).

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

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

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

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

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

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

17.3.3.2. Специальные требования

В дополнение к требованиям, описанным в разделах 3.2.1 и 3.2.2 Части I настоящего Приложения, применяются следующие требования:

17.3.3.2.1. Исходные материалы

(а) Необходимо представить резюме о получении, заготовке и испытании тканей и клеток человека, использованных в качестве исходных материалов и обеспечить их соответствие национальным требованиям государств-членов. Необходимо представить обоснование, если в качестве исходных материалов использовались нездоровые клетки или ткани (например, раковые).

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

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

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

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

(е) В отношении генетически модифицированных клеток необходимо также учитывать требования, описанные в разделе 17.3.2.

(ж) Необходимо описать и обосновать условия испытания всех дополнительных веществ (каркасы, матрицы, изделия, биоматериалы, биомолекулы и (или) прочие компоненты), которые комбинировались с клетками, подвергнутыми инженерии.

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

17.3.3.2.2. Производственный процесс

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

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

17.3.3.2.3. Стратегия описания свойств и контроля качества

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

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

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

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

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

17.3.3.2.4. Вспомогательные вещества

В отношении вспомогательных веществ, использованных в соматотерапевтических лекарственных препаратах и препаратах тканевой инженерии (например, компоненты среды переноса), применяются требования к новым вспомогательным веществам, перечисленным в Части I настоящего Приложения, если данные о взаимодействии между клетками или тканями и вспомогательными веществами отсутствуют.

17.3.3.2.5. Исследования по разработке

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

17.3.3.2.6. Стандартные материалы

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

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

17.3.4.1. Высокотехнологические лекарственные препараты, содержащие медицинские изделия

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

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

17.3.4.2. Комбинированные высокотехнологические лекарственные препараты

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

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

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

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

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

Медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие могут являться составной частью фармацевтической субстанции. Если медицинское изделие или активное имплантируемое медицинское изделие объединяют с клетками в ходе производства, применения или введения лекарственного препарата, они признаются составной частью готового лекарственного препарата.

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

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

(б) подтверждение соответствия медицинского изделия ключевым требованиям, установленным законодательством Союза о медицинских изделиях, или соответствия активного имплантируемого изделия ключевым требованиям, установленным законодательством Союза о медицинских изделиях;

(в) если применимо, подтверждение соответствия медицинского изделия или имплантируемого медицинского изделия требованиям о трансмиссивных губчатых энцефалопатиях;

(г) если применимо, результаты любой оценки медицинского изделия или активного имплантируемого медицинского изделия уведомленным лицом (notified body) в соответствии с законодательством Союза о медицинских изделиях.

Уведомленное лицо, проводшее оценку, упомянутую в пункте «г» настоящего раздела, должно по запросу уполномоченного органа, осуществляющего экспертизу заявления, представить все сведения, относящиеся к результатам оценки в соответствии с законодательством Союза о медицинских изделиях. К ним могут относиться сведения и документы, содержащиеся в оценке соответствия рассматриваемого

заявления, при необходимости в целях изучения комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата как единого целого.

17.4. Специальные требования к Модулю 4.

17.4.1. Специальные требования для всех высокотехнологических лекарственных препаратов.

Ввиду уникальных и разнообразных структурных и биологических свойств высокотехнологичных лекарственных препаратов, требования Модуля 4 настоящего Приложения к фармакологическим и токсикологическим исследованиям лекарственных препаратов не всегда применимы. Технические требования разделов 17.4.1, 17.4.2 и 17.4.3 разъясняют, как выполнить требования Части I настоящего Приложения в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов. В соответствующих случаях, принимая во внимание особенности высокотехнологичных лекарственных препаратов, установлены дополнительные требования к ним.

В доклиническом обзоре необходимо представить научное обоснование и анализ доклинической разработки и критериев выбора релевантных видов животных и моделей (*in vitro* и *in vivo*). Выбранные животные модели могут представлять собой иммунокомпрометированных, нокаутных, гуманизированных или трансгенных животных. Необходимо рассмотреть возможность использования гомологичных моделей (например, анализ клеток мышцы у мышей) или моделей, имитирующих заболевание, особенно в исследованиях иммуногенности и иммунотоксичности.

В дополнение к требованиям Части I необходимо представить данные о безопасности, пригодности и биосовместимости всех структурных компонентов (например, матриц, каркасов и изделий) и любых дополнительных веществ (например, клеточных продуктов,

биомолекул, биоматериалов и химических веществ), содержащихся в лекарственном препарате. Необходимо учитывать их физические, механические, химические и биологические свойства.

17.4.2. Особые требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам

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

17.4.2.1. Фармакология.

(а) Необходимо представить результаты исследований *in vitro* и *in vivo* эффектов, относящихся к заявленному показанию (т.е. фармакодинамические исследования механизма действия), в которых использовались модели и подходящие виды животных, приспособленные для подтверждения того, что последовательность нуклеиновой кислоты достигает мишени (органа или клеток) и обеспечивает необходимую функцию (степень экспрессии и функциональной активности). Необходимо описать продолжительность функции последовательности нуклеиновой кислоты и предлагаемый режим дозирования в клинических исследованиях.

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

17.4.2.2. Фармакокинетика

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

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

17.4.2.3. Токсикология

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

(б) Допускается объединить исследования токсичности при однократном введении с исследованиями фармакологической безопасности и фармакокинетическими исследованиями, например, в целях изучения персистенции.

(в) Если предполагается многократное введение лекарственного препарата человеку, необходимо представить результаты исследований токсичности при многократном введении. Способ и режим введения должны соответствовать таковым при клиническом применении. Если однократное введение может привести к длительной функциональности последовательности нуклеиновой кислоты у человека, может потребоваться проведение исследований токсичности при многократном введении. В зависимости от персистенции

генотерапевтического лекарственного препарата и ожидаемых потенциальных рисков продолжительность исследований может превышать стандартные токсикологические исследования. Необходимо представить обоснование длительности исследований.

(г) Необходимо изучить генотоксичность. Однако стандартные исследования генотоксичности необходимо проводить лишь в случае испытания определенной примеси или компонента системы доставки.

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

(е) Репродуктивная и онтогенетическая токсичность. Если в регистрационном досье отсутствует надлежащее обоснование, основанное на виде рассматриваемого лекарственного препарата, необходимо представить результаты исследований изучения фертильности и общей репродуктивной функции. Необходимо представить результаты изучения эмбрио-фетальной и перинатальной токсичности, генеративной передачи.

(ж) Дополнительные токсикологические исследования

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

способных к интеграции, необходимо провести исследования интеграции.

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

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

17.4.3.1. Фармакология

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

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

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

17.4.3.2. Фармакокинетика

(а) Стандартные фармакокинетические исследования для изучения абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции не требуются. Однако, если в регистрационном досье отсутствует

надлежащее обоснование, основанное на виде рассматриваемого лекарственного препарата, необходимо изучить такие параметры, как жизнеспособность, долговечность, распределение, рост, дифференцировка и миграция.

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

17.4.3.3. Токсикология

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

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

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

(г) Необходимо изучить иммуногенный и иммунотоксический потенциал.

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

17.5. Специальные требования к Модулю 5.

17.5.1. Специальные требования к высокотехнологическим лекарственным препаратам

17.5.1.1. Специальные требования настоящего раздела являются дополнительными к предъявляемым в Модуле 5 Части I настоящего Приложения.

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

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

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

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

17.5.1.4. В ходе клинической разработки необходимо изучить риски, обусловленные потенциальными инфекционными агентами или

использованием материала, полученного из животных источников, и описать меры, направленные на снижение таких рисков.

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

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

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

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

17.5.2. Особые требования к генотерапевтическим лекарственным средствам

17.5.2.1. Фармакокинетические исследования у человека

В фармакокинетических исследованиях у человека необходимо учесть следующее:

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

(2) исследования биораспределения;

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

17.5.2.2. Фармакодинамические исследования у человека

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

17.5.2.3. Исследования безопасности

В исследованиях безопасности необходимо учесть следующее:

- (1) возникновение векторов, способных к репликации;
- (2) возникновение новых штаммов;
- (3) реассортация существующих геномных последовательностей;
- (4) опухолевая пролиферация вследствие вставочного мутагенеза.

17.5.3. Особые требования к лекарственным средствам на основе соматических клеток

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

Если механизмом действия соматотерапевтических лекарственных препаратов является продукция определенной(ых) активной(ых) биомолекул(ы) необходимо, по возможности, описать фармакокинетические свойства (особенно распределение, продолжительность и объем экспрессии) таких молекул.

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

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

17.5.3.3. Исследования безопасности

В исследованиях безопасности необходимо учесть следующее:

- (1) распределение и приживание после введения;
- (2) эктопическое приживание;
- (3) онкогенную трансформацию и соответствие свойствам соответствующей линии клеток/тканей.

17.5.4. Особые требования к препаратам тканевой инженерии

17.5.4.1. Фармакокинетические исследования

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

17.5.4.2. Фармакодинамические исследования

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

17.5.4.3. Исследования безопасности

Следует руководствоваться требованиями раздела 17.5.3.3.