

- Эти добрые люди,...игемон,...ничему не учились и все перепутали, что я говорил. Я вообще начинаю опасаться, что путаница эта будет продолжаться очень долгое время. И все из-за того, что он неверно записывает за мной.

М. Булгаков «Мастер и Маргарита»

*СХОЛАСТИКА (от греч. scholastikos - ученый, школьный)
- ... 2) знания, оторванные от жизни, основывающиеся на отвлечённых рассуждениях, не проверяемых опытом, буквоедство.*

«Большой толковый словарь русского языка», 1998

Рождественский Д.А., к.м.н.

Евразийская экономическая комиссия

ЕДИНЫЙ РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕАЭС: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ. АДМИНИСТРАТИВНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ И ИХ РЕГУЛИРОВАНИЕ.

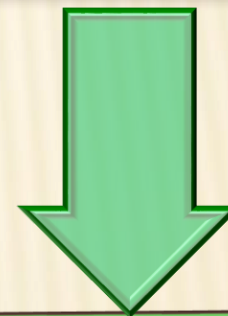
Договор о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года
(статьи 30,31,100)
Вступил в силу с 1 января 2015 года

Соглашения о единых принципах
и правилах обращения
лекарственных средств и
медизделий в рамках Евразийского
экономического союза
от 23 декабря 2014 года



Вступило в силу с 12 февраля 2016 года

Протоколы о присоединении к
Соглашениям Республики
Армения от 2 декабря 2015 года



Вступили в силу с 26 апреля 2016 года

**ОФИЦИАЛЬНОЕ НАЧАЛО РАБОТЫ ЕДИНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЗДЕЛИЙ:
6 МАЯ 2017 ГОДА (ДАТА ВСТУПЛЕНИЯ В СИЛУ ДОКУМЕНТОВ ВТОРОГО УРОВНЯ)**

НОРМАТИВНАЯ БАЗА В ОБЛАСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ РЫНКА ЛЕКАРСТВ: ДОКУМЕНТЫ ВТОРОГО УРОВНЯ

27 нормативных актов:
21 Решение Совета Комиссии,
4 Решения Коллегии Комиссии и 2 Рекомендации Коллегии Комиссии

7 ОБЩИХ ДОКУМЕНТОВ

Правила регистрации и экспертизы ♦ Требования к маркировке
Требования к инструкции по применению ♦ Критерии ОТС-препаратов ♦ Номенклатура
лекарственных форм Реестр и информационные базы ♦ Экспертный комитет по
лекарственным средствам ♦ Информационный справочник понятий и терминов

Безопасность
(2 документа)

Эффективность
(3 документа)

11 документов по контролю и обеспечению
качества лекарственных препаратов

2 документа по
отдельным
вопросам

Правила GLP
Правила GVP

Правила GCP
Правила био-
эквивалентности
Правила
исследования
биологических
ЛС

Правила
GMP
Правила GDP
Аттестация и
реестр
уполномочен
ных лиц

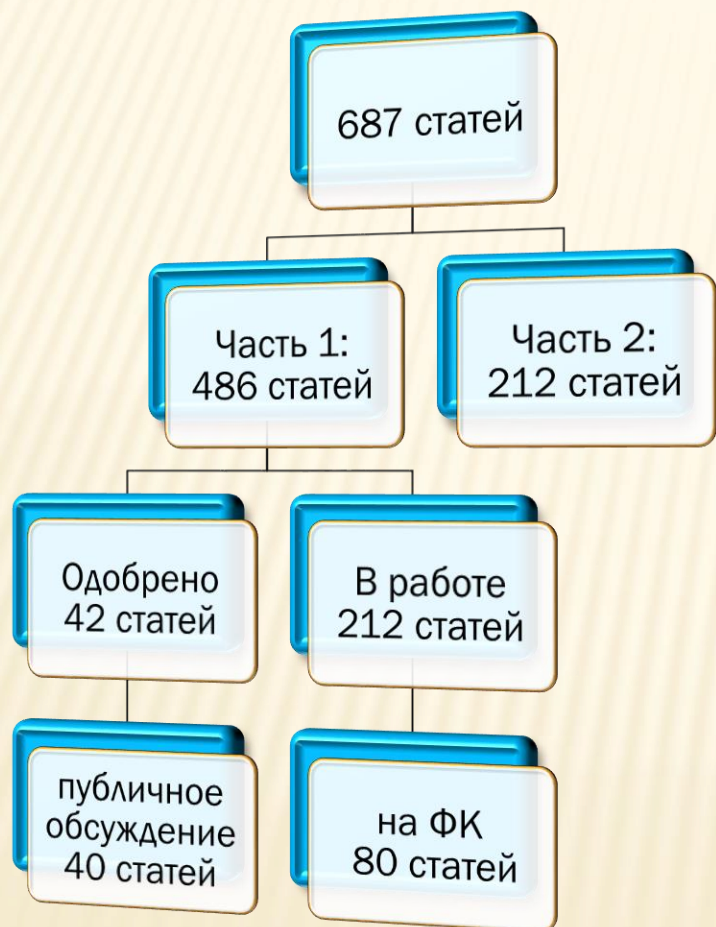
Система
качества ФИ
Правила и
порядок
фарминспекций
Реестр
инспекторов

Концепция
гармонизации
фармакопей
Фармакопейный
комитет
Взаимодействие
по выявлению
некачественных
ЛС

О взаимо-
заменяемости
ЛП

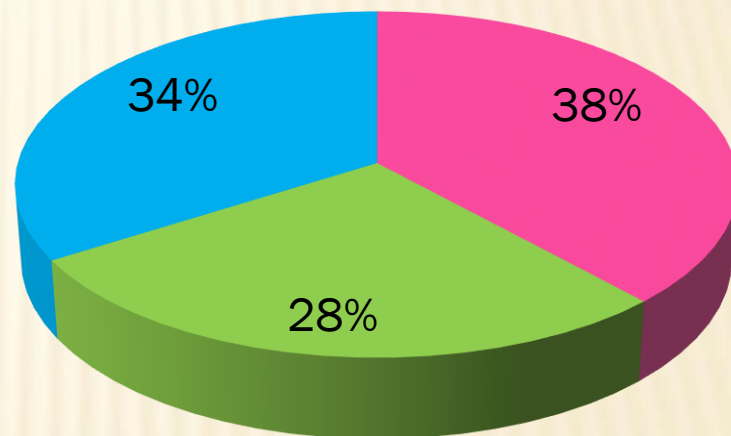
О признании
результатов GMP
инспекций

Структура 1 тома «Общие фармакопейные статьи»



Статьи 1 выпуска 1 тома

■ Россия ■ Беларусь ■ Казахстан

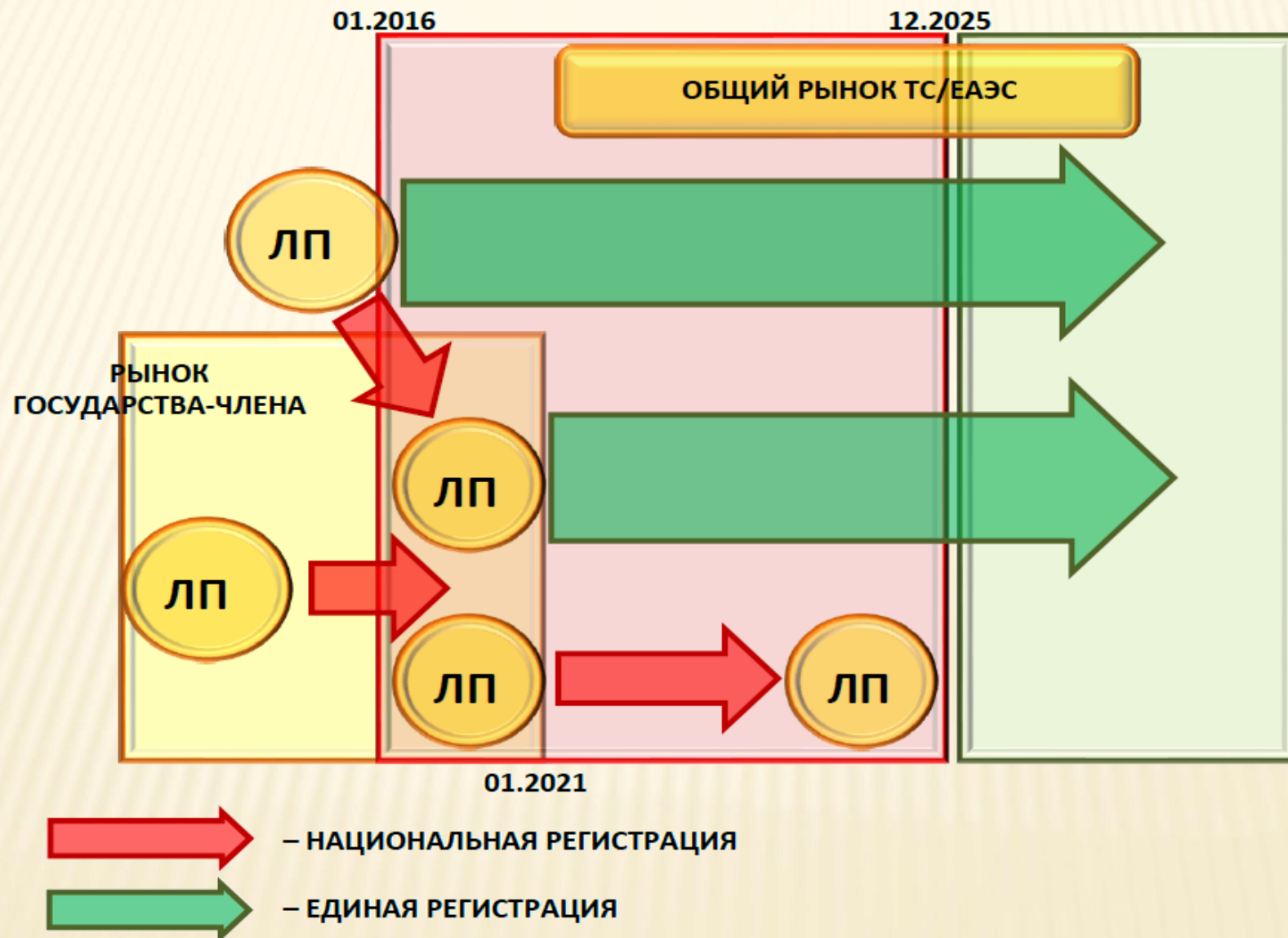


НАЗВАНИЕ	ЭТАП РАЗРАБОТКИ
ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВ (> 20 ДОКУМЕНТОВ)	
Валидация процессов производства	Вынесен на Коллегию
Требования к воде для фармпроизводства	Правовая экспертиза
Требования к исследованию стабильности	Завершено ОРВ
Требования к качеству модифицированных лекформ	Завершено ОРВ
Валидация аналитических методик	Публичное обсуждение
Руководство по качеству ингаляционных препаратов	Одобен рабочей группой
Требования к асептическим процессам производства	Подготовлен проект
Требования к НД по качеству	Одобен рабочей группой
ТРЕБОВАНИЯ К РАСТИТЕЛЬНЫМ И ГОМЕОПАТИЧЕСКИМ ЛС (8 ДОКУМЕНТОВ)	
Надлежащая практика выращивания и сбора (GACP)	Завершено ОРВ
Показатели качества лекарственного растительного сырья	Публичное обсуждение
Указания по составлению досье гомеопатических препаратов	Подготовлен проект
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (> 20 ДОКУМЕНТОВ)	
Общие вопросы клинических исследований	Публичное обсуждение
Руководство по неисследуемым лекарственным препаратам	Одобен рабочей группой
Клинические и биоэквивалентные исследования ингаляционных ЛП	Подготовлен проект
Руководство по подбору доз в клинических исследованиях (КИ)	Подготовлен проект
Руководство по доклиническим исследованиям в целях КИ	Подготовлен проект
ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВ (>20 ДОКУМЕНТОВ)	
Процедура внесения изменений в досье вакцин от гриппа	Одобен рабочей группой
Указания по выбору торговых наименований	Подготовлен проект

Вопрос 1

РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕАЭС. ОБЩИЕ СХЕМЫ ДВИЖЕНИЯ ДОКУМЕНТОВ В РАМКАХ ПРОЦЕДУР. ОБЪЕМЫ ВЫПОЛНЯЕМЫХ РАБОТ В ГОСУДАРСТВАХ.

РЫНОК ЛС В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ СОГЛАШЕНИЯ



ПРОЦЕДУРЫ РЕГИСТРАЦИИ

Единая процедура осуществляется в виде 2 вариантов:

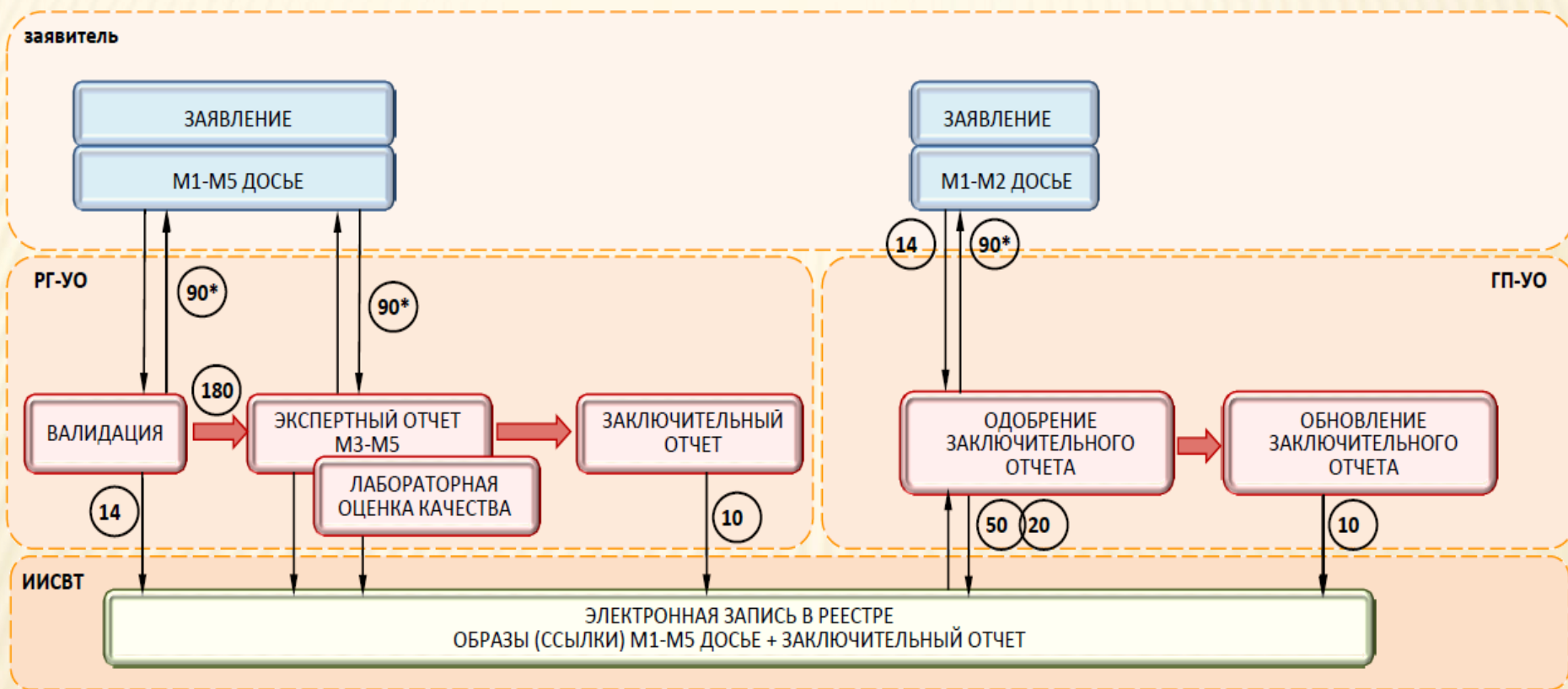
- 1) ПРОЦЕДУРА ВЗАИМНОГО ПРИЗНАНИЯ (ПВП) – с последовательной подачей досье Заявителем вначале в РЕФЕРЕНТНУЮ СТРАНУ, а затем в СТРАНЫ ПРИЗНАНИЯ.
- 2) ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ ПРОЦЕДУРА (ДП) – с одновременной подачей досье как в РЕФЕРЕНТНУЮ СТРАНУ так и в СТРАНУ ПРИЗНАНИЯ.

ОБЪЕМ ВЫПОЛНЯЕМЫХ РАБОТ:

Работы	РС	СП
Оценка модуля 1-2 досье	+	+
Оценка модуля 3-5 досье	+	
Аналитические исследования	+	
Оценка экспертного отчета		+

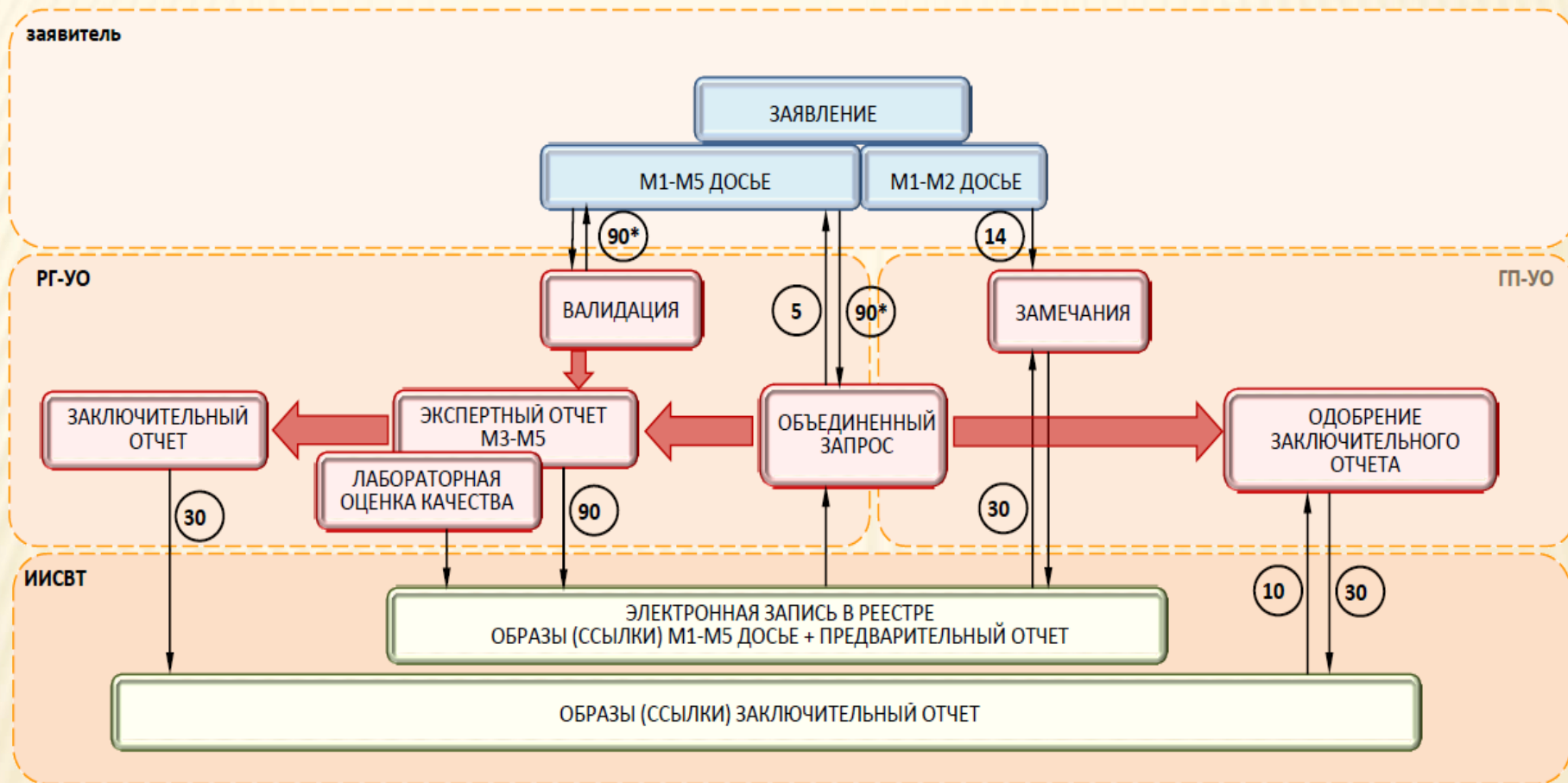


РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ПРОЦЕДУРА ВЗАИМНОГО ПРИЗНАНИЯ



СХЕМЫ ПРОЦЕДУР РЕГИСТРАЦИИ В ЕАЭС

РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ ПРОЦЕДУРА



КРИТЕРИИ ВЫБОРА РЕФЕРЕНТНОГО ГОСУДАРСТВА И ГОСУДАРСТВ ПРИЗНАНИЯ

РЕГИСТРАЦИОННАЯ СИТУАЦИЯ

КРИТЕРИИ ВЫБОРА РЕФЕРЕНТНОГО (РГ) И ГОСУДАРСТВ ПРИЗНАНИЯ (ГП)

1. Регистрация ЛП по ДЦП или ПВП

Заявитель может выбрать любое государство в качестве РГ.

- При ДЦП выбор ГП выполняется одновременно с выбором РГ.
- При ПВП выбор ГП осуществляется последовательно, в любые сроки, по решению заявителя, замена РГ при последующем подтверждении регистрации и внесении изменений в досье - невозможна.

2. Приведение ЛП в соответствие

Выполняется в рамках схемы ПВП

- Если ЛП зарегистрирован только в 1 государстве-члене то это государство является РГ.
- Если ЛП зарегистрирован в нескольких государствах-членах выбор РГ происходит из них.
- Государство, где ЛП не зарегистрирован не может быть выбрано РГ.

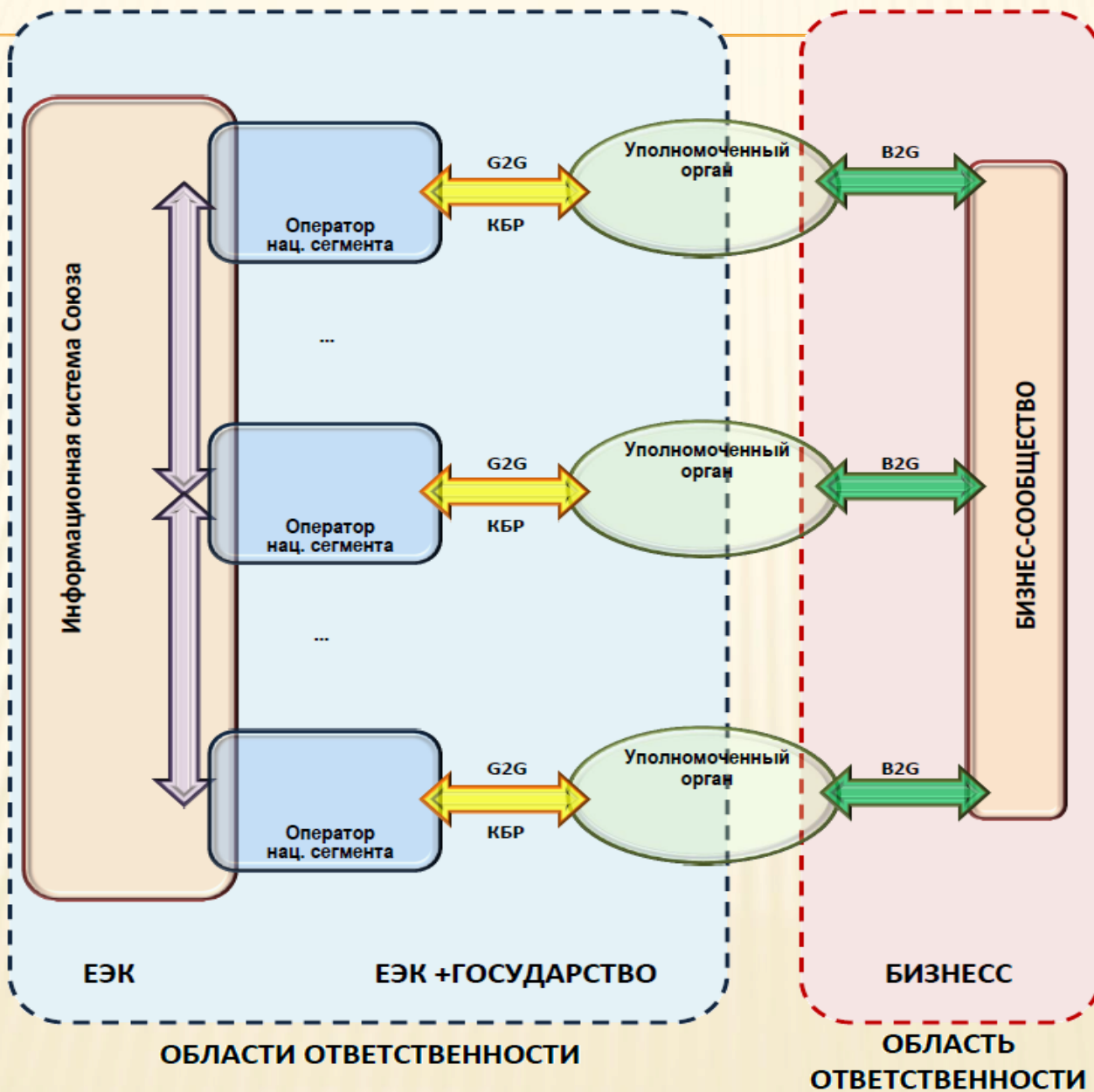
ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВ НА РЫНКЕ ЕАЭС

ОПИСАНИЕ СИТУАЦИИ	КОММЕНТАРИЙ
1. Сочетание процедур единой регистрации и национальной	Возможно до окончания переходного периода 31.12.2020: ДЦП в X государствах и НП в (5-X) государствах ПВП в X государствах и НП в (5-X) государствах ППС в X государствах и НП в (5-X) государствах
2. Лабораторные испытания	Проводит только РГ. Выполняются для АФС и ГЛП
3. Регистрация МИ в составе ЛП	А) МИ является неотъемлемой частью ЛП и выступает в роли его носителя (средства доставки) – подается на регистрацию в составе ЛП В) МИ является используемой совместно с ЛП отдельной системой введения или формой упаковки ЛП – подлежит регистрации как МИ до подачи ЛП
4. Как подтвердить статус в стране производства зарубежного ЛП	Копия СРР страны производителя ИЛИ документ о регистрации в стране производителе (держателе РУ) ИЛИ пояснительная записка с обоснованием отсутствия данных о регистрации
5. Потребительское тестирование	Может быть истребовано для оригинальных и гибридных препаратов. Представляются результаты оценки понимая редакции ИМП, выпущенной на любом из языков (ГЧ ЕАЭС, страны производителя или держателя РУ), допускается связующее тестирование

ФОРМАТ РУ ЕАЭС (ВЫБОРОЧНЫЕ ПОЛЯ)

ПОЛЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ	СОДЕРЖАНИЕ ПОЛЯ
Номер	ЛП-№ 123456-РГ-RU
Название держателя РУ	Один держатель
Дата	Срок 5 лет РГ, остаточный срок для ГП к моменту завершения процедуры
Лекарственная форма	Одно наименование
Дозировка(и)	Допускается указание линейки дозировок
Формы выпуска	Варианты выпуска потребительских упаковок
Информация о производителе	Площадка (площадки) осуществляющие: • Производство ГЛФ • Первичную упаковку • Вторичную упаковку • Выпускающий контроль качества

Приложение № 17 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 3.11.16 № 78)



Вопрос 2

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПОЗИЦИЯ РЕГИСТРАТОРА

Препараты химического синтеза

- Оригинальные ЛП – «первая» молекула, досье которой содержит полный объем исследований безопасности и эффективности
- Генерические ЛП – имеют такой же качественный и количественный состав, как ОЛП, ту же лекарственную форму и сопоставимую биодоступность
- Гибридный ЛП («Инновационный») - имеет отличия в составе, лекарственной форме, дозировке, показаниях к применению или пути введения

Биологические препараты

- Референтный ЛП - молекула, досье которой содержит полный объем исследований безопасности, эффективности, иммуногенности
- Биоаналогичный ЛП – версия референтной молекулы, имеющая доказано сходное происхождение, показатели качества, биологическую активность, эффективность и безопасность

«Бабушкины» лекарства («Grandma-Drug»)

- ЛП с хорошо изученным применением – эффективность и безопасность молекулы признаны на основе пострегистрационных или эпидемиологических КИ, опыт обращения составляет более 10 лет не менее чем в 3 государствах
- Лекарственный растительный препарат - содержит в качестве АФИ - лекарственное растительное сырье либо продукты его переработки
- Гомеопатический ЛП – произведен из гомеопатического сырья по гомеопатической технологии

ГРАНИЦЫ «ВОСПРОИЗВЕДЕННОСТИ»

Следует представить официальное письмо, подписанное уполномоченным лицом по качеству производителя и подтверждающее, что количественный состав и производство исследуемого препарата идентичны количественному составу и производству лекарственного препарата, заявленного на регистрацию.

п. 6.4. раздела 7 Приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

ТИП ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ВЕЩЕСТВА		ОТЛИЧИЯ (% ОТ ОБЩЕЙ МАССЫ ЛП)
Наполнители		±5,0
Разрыхлители:	крахмал	±3,0
	прочие	±1,0
Связующие		±0,5
Смазывающие (лубриканты):	стеараты Mg, Ca	±0,25
	прочие	±1,0
Глиданы:	тальк	±1,0
	прочие	±0,1
ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ		разница концентраций до 10%
ПРОЧИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА		научно-обоснованное

п. 19 Приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза

ВОЗМОЖНО ЛИ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СОСТАВА ДЛЯ СЛЕДУЮЩИХ ЛП?

Компонент	R	T1	T2	T3	Функция
Азитромицин	X	X	X	X	
Кальция фосфат двузамещенный	X		X	X	Наполнитель, защита от расслаивания
Гипромеллоза	X		X		Связующий скоростьзависимый
Крахмал прежелатинизированный	X		X	X	Дезинтегрант/Связующее
Крахмал	X	X	X	X	Дезинтегрант/Связующее
Натрия крахмал гликолят		X			Дезинтегрант (гидрофобный)
Натрия лаурилсульфат	X	X	X	X	Гидрофильный агент/Любрикант
Целлюлоза МК	X	X	X	X	Дезинтегрант
Магния стеарат	X	X	X	X	Любрикант
Тальк		X			Наполнитель, противослеживающий
Макрогол		X	X	X	Усилитель растворения
Гипромеллоза	X			X	Покрывающий скоростьзависимый
Тальк	X	X	X	X	Глидант
Полисорбат 80	X				Солубилизатор сурфактант
Поливиниловый спирт		X	X		Покрывающий гидрофильный агент
Лецитин			X		Солубилизатор сурфактант

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ✗ **ЛП С ХОРОШО ИЗУЧЕННЫМ МЕДИЦИНСКИМ ПРИМЕНЕНИЕМ** - активное вещество хорошо изучено в мед.применении, с подтвержденной эффективностью и приемлемой безопасностью:
 - + ЛП из сырья природного происхождения (деготь березовый, змеиный яд, продукты пчеловодства, медицинские пиявки, желчь, минералы и др.);
 - + витамины и витаминно-минеральные комплексы
 - + ЛП, фарм.активность которых определяет комплекс БАВ природного происхождения;
 - + растворы антисептиков (перекись водорода, йод, бриллиантовый зеленый и др.);
 - + вода для инъекций;
 - + адсорбенты (уголь активированный и т.д.)
- ✗ Критерии отнесения (обосновывает заявитель!):
 - + время обращения на рынке (не менее 10 лет не менее чем в 3 государствах Союза);
 - + количественные аспекты использования;
 - + частота и актуальность использования (со ссылкой на публикации);
 - + согласованность научных оценок.
- ✗ Критерии исключения:
 - + Возможность определения в крови (биожидакости) действующего вещества в рамках БЭИ;
 - + Биологические лекарственные препараты независимо от степени характеристики молекулы.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ✖ **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ С УПРОЩЕННЫМ ДОСЬЕ**
(могут подаваться заявлением, охватывающим серию препаратов):
 - + предназначены для приема внутрь, наружно, местно;
 - + не содержат конкретных показаний на упаковке, в ОХЛП и ИМП;
 - + степень разведения $>1/10.000$ или $<1/100$ минимальной аллопатической дозы.

- ✖ **ФИТОПРЕПАРАТЫ С УПРОЩЕННЫМ ДОСЬЕ:**
 - + показания соответствуют общеизвестным свойствам и составу растения;
 - + определены способы применения и дозы;
 - + безопасность применения подтверждена обращением на рынке не менее чем 3 государств Союза не менее 10 лет;
 - + маркировка и ИМП содержат указания о применения на основе продолжительного опыта, необходимости консультации при сохранении симптомов.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДОСЬЕ

- ✘ Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы содержит требования к составу досье в целом и для различных групп лекарственных препаратов.
- ✘ Приложение № 2 к Правилам регистрации и экспертизы содержит формы заявлений для подачи досье на регистрацию, подтверждение регистрации и внесение изменений.
- ✘ Приложение № 3 к Правилам регистрации и экспертизы содержит требования к оформлению НД по контролю качества.
- ✘ Приложение № 4 к Правилам регистрации и экспертизы содержит краткий перечень документов регистрационного досье.
- ✘ Приложение № 5 к Правилам регистрации и экспертизы содержит указания по принципам размещения документов в разделах модулей досье.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЪЕМА МОДУЛЕЙ ДОСЬЕ

- ✗ **Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы:**
 - + часть I: общие требования к объему регистрационного досье;
 - + часть II: специальные требования к модулям регистрационного досье:
 - ✗ II.6 – воспроизведенные ЛП;
 - ✗ II.7 – требования к гибриднему ЛП;
 - ✗ II.8 – требования к хорошо изученным ЛП;
 - ✗ II.9 – требования к комбинированным ЛП;
 - ✗ II.10 – требования к биоаналогичному ЛП.
 - + часть III: требования для особых видов ЛП:
 - ✗ III.12 – биологические ЛП;
 - ✗ III.13 – радиофармпрепараты ЛП;
 - ✗ III.14 – гомеопатические ЛП;
 - ✗ III.15 – лекарственные растительные препараты;
 - ✗ III.16 – орфанные препараты.
 - + часть IV: высокотехнологические ЛП (генотерапевтические ЛП, ЛП на основе соматических клеток)

Вопрос 3

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МОДУЛЯ 1 РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ПРЕПАРАТ

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ДОСЬЕ В ЧАСТИ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ МОДУЛЯ 1

НАЦИОНАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ	ЕДИНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ	КОММЕНТАРИЙ
1. В разных ГЧ имеется разное число РУ на линейки дозировок	Выбор РГ осуществляется независимо от числа РУ	Единая регистрация идет на одно РУ
2. В разных ГЧ зарегистрированы разные линейки дозировок, разные площадки.	Приводится в соответствие досье на линейку, зарегистрированную в РГ с одновременным включением дополнительных дозировок для которых представляются документы в соответствии с указанием П19. Сопровождается переоценкой соотношения «П/Р» при расширении линейки дозировок.	В декларации соответствия досье (М1) указывается внесение изменений в линейку дозировок
3. В разных ГЧ отличается состав вспомогательных веществ	Регистрация с единым составом вспомогательных веществ	С учетом Решения Совета ЕЭК от 3.11.16 № 88
4. В разных ГЧ зарегистрированы ЛП с разными спецификациями и НД.	Единая спецификация и НД для союза в соответствии с Фармакопеей Союза. До выхода статьи Фармакопеи Союза используется фармакопейный стандарт РГ	Фармакопейный стандарт РГ признается ГП
5. Действие национального РУ после приведения в соответствие	180 календарных дней со дня получения единого РУ. Не требует заявлений о прекращении	

ВАРИАНТЫ ПРИВЕДЕНИЯ ДОСЬЕ В СООТВЕТСТВИЕ ДЛЯ РАЗНЫХ ДОЗИРОВОК

Варианты национальной регистрации
дозировок

ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ вариантов
приведения в соответствие

X: 10 – 20 – 40

Y: 10 – 20 – 40 – 80

Z: – 20 – 40

РГ: Y ППС «10-20-40-80»

ГП: X,Z

X: – 20 – 40

Y: 10 – – 40

Z: 10 – – 40 – 80

РГ: Z ППС «10-40-80» + ИРД

ГП: X,Y «20»

(Приложение №19)

NB! При разном составе ВВ применяется аналогичный принцип!

При разных лекарственных формах данный принцип не применим!

НАДЛЕЖАЩИЕ ПРАКТИКИ: GMP, GSP И ИНСПЕКЦИИ

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ GMP

1. Сертификат GMP Союза – обязательный компонент досье.
2. При его отсутствии представляется национальный сертификат GMP или отчет об инспекции, выданный уполномоченными органами государств-членов Союза:
 - а) на площадку производящую ГЛФ **И**
 - б) на площадку, осуществляющую ВКК.
3. При отсутствии национального сертификата GMP государств-членов Союза выполняется обязательное инспектирование в рамках регистрации.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ GSP

1. Представленные в досье КИ рассматриваются в процессе экспертизы при соблюдении **ОДНОГО** из следующих условий:
 - КИ проведены до 01.01.2016 или продолжаются по состоянию на эту дату (набор пациентов не закрыт) на территории ЕАЭС;
 - КИ проведены до 01.01.2016 на территории государств-членов ИСН и зарегистрированы по результатам КИ в государствах-членах ИСН;
 - КИ инициированные после 01.01.2016 должны быть полностью проведены полностью или частично (как минимум одно) на территории Союза.
2. Если перечисленные условия не выполняются, заявитель обязан провести (как минимум одно) КИ на территории Союза **ИЛИ по решению уполномоченного органа** провести инспекцию клинической базы.

✕ Критерии назначения GMP инспекции:

- + отсутствие сертификата GMP Союза;
- + отсутствие регистрации в государстве-члене Союза ЛП, произведенных на данной производственной площадке;
- + выявление в ходе экспертизы РД фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений.

ОСНОВНЫЕ РАЗДЕЛЫ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ (ЛИСТКА- ВКЛАДЫША)

РАЗДЕЛ	ЧТО СОДЕРЖИТ
1. Идентификационные данные ЛП	Наименование, МНН, лекарственная форма и дозировка
2. Показания к применению	Состояния при которых разрешено применение препарата
3. Сведения, которые необходимо знать перед началом приема препарата	Противопоказания, особые указания и меры предосторожности, взаимодействия, сведения для особых групп пациентов , влияние на скорость психомоторных реакций
4. Рекомендации по применению	Способ применения, путь и метод введения, режим дозирования и частоту приема, продолжительность курса, меры при пропуске дозы, передозировке, синдроме отмены
5. Описание нежелательных реакций	Описание нежелательных реакций сгруппированных по системам органов, по степени серьезности и частоте и меры по их коррекции
6. Дополнительные сведения	Сведения о вспомогательных веществах, описание препарата, размеры упаковок, условия хранения, адрес ДРУ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОХЛП (SMPC) С МОДУЛЕМ 2 ДОСЬЕ

Раздел инструкции	Основная информация	Дополнительная информация	Уточняющая информация
Фармакокинетика	M2: 2.7.2.1	M2: 2.5.3+2.6.4	M4: 4.2.2 M5: 5.3.2-3
Фармакодинамика	M2: 2.7.2.3+2.7.3.5	M2: 2.6.2.2-3+2.5.3	M4: 4.2.1.1-2 M5: 5.3.4
Показания	M2: 2.7.2.3	M2: 2.7.3.1-2+2.5.4	M5: 5.3.5.1
Режим дозирования	M2: 2.7.3.4	M2: 2.7.3.2+2.5.3	M5: 5.3.5.1
Противопоказания		M2: 2.4.4+2.5.5  2.6.6.4-6+2.7.4.5.4	M4: 4.2.1.3 M5: 5.3.5.3-4 M4: 4.2.3.3-5
Нежелательн. эффекты	M2: 2.7.4.3	M2: 2.7.4	M5: 5.3.5.3-4+5.3.6
Особые указания	M2: 2.6.2.4	M2: 2.4.4+2.5.5	M5: 5.3.5.3-4+5.3.6
Взаимодействия	M2: 2.7.4.5.3	M2: 2.6.2.5	M4: 4.2.1.4 M5: 5.3.5.3-4+5.3.6
Передозировка		M2: 2.7.4.5.5	M5: 5.3.6

Вопрос 4

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МОДУЛЯ 2 РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ПРЕПАРАТ

ОБЗОРЫ И РЕЗЮМЕ МОДУЛЯ 2

- ✗ «Обзоры» - разделы модуля 2, которые составляются на основе критического анализа литературных данных в отношении действующего вещества и лекарственного препарата.
- ✗ «Резюме» - разделы модуля 2, которые составляются на основе СОБСТВЕННЫХ результатов исследования и полученных экспериментальных данных, включенных в состав модулей 3-5.
- ✗ Модуль 2 составляется независимыми специалистами.

Кто такой «специалист»?

- Специалист в области экспериментальной биологии, физиологии, биохимии (общей или прикладной), микробиологии, токсикологии, фармакологии/клинической фармакологии или клинической медицины по профилю лекарственного средства (сотрудник профильного ВУЗа, научно-исследовательской организации, контрактной организации, сотрудник производителя).
- Имеет соответствующую квалификацию, опыт практической работы (не менее 2 лет, или 1 года при продолжительности академического образования 5 лет, или 6 мес при продолжительности образования 6 и более лет)* и тематические публикации по фармакологии лекарственных средств в течение последних 5 лет.
- Информация о специалисте (CV: образование, специализация, профессиональный опыт + декларация конфликта интересов) включается в модуль 1.4 досье.

ИЕРАРХИЯ ПОСТРОЕНИЯ ОБЗОРА ДОКЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Источник данных

- Данные по фармакологической группе АФИ
- Данные по родоначальной структуре
- Данные по исследуемому АФИ

Субъект исследования

- In vitro (In silico): моделирование, тест-системы на основе клеток/тканей
- Ex vivo: исследования на изолированных органах
- In vivo (In situ): исследования на животных

ИЕРАРХИЯ ПОСТРОЕНИЯ ОБЗОРА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Источник данных

- Данные по изучаемой фармакологической группе АФИ
- Данные по родоначальной структуре АФИ
- Данные по исследуемой АФИ в данной лекарственной форме
- Данные по исследуемой АФИ в данной группе лекарственных форм
- Данные по исследуемой АФИ в прочих лекарственных формах

Уровень доказательности данных

- Мета-анализ по данным сводных исследований
- Рандомизированные контролируемые исследования с двойным ослеплением
- Рандомизированные контролируемые исследования с простым ослеплением
- Нерандомизированные, неослепленные или ретроспективные исследования

ОБЪЕМ ПОСТРОЕНИЯ ОБЗОРА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Критерий (параметр)	ОЛП	ГБЛП	ГЛП
Источник данных			
Данные по изучаемой фармакологической группе АФИ	×		
Данные по родоначальной структуре АФИ	×	×	×
Данные по исследуемой АФИ в данной лекарственной форме	×	×	(×)
Данные по исследуемой АФИ в данной группе лекарственных форм	×	×	
Данные по исследуемой АФИ в прочих лекарственных формах	×		

ДИАГРАММА ИШКАВЫ ДЛЯ ТВЕРДЫХ ФОРМ

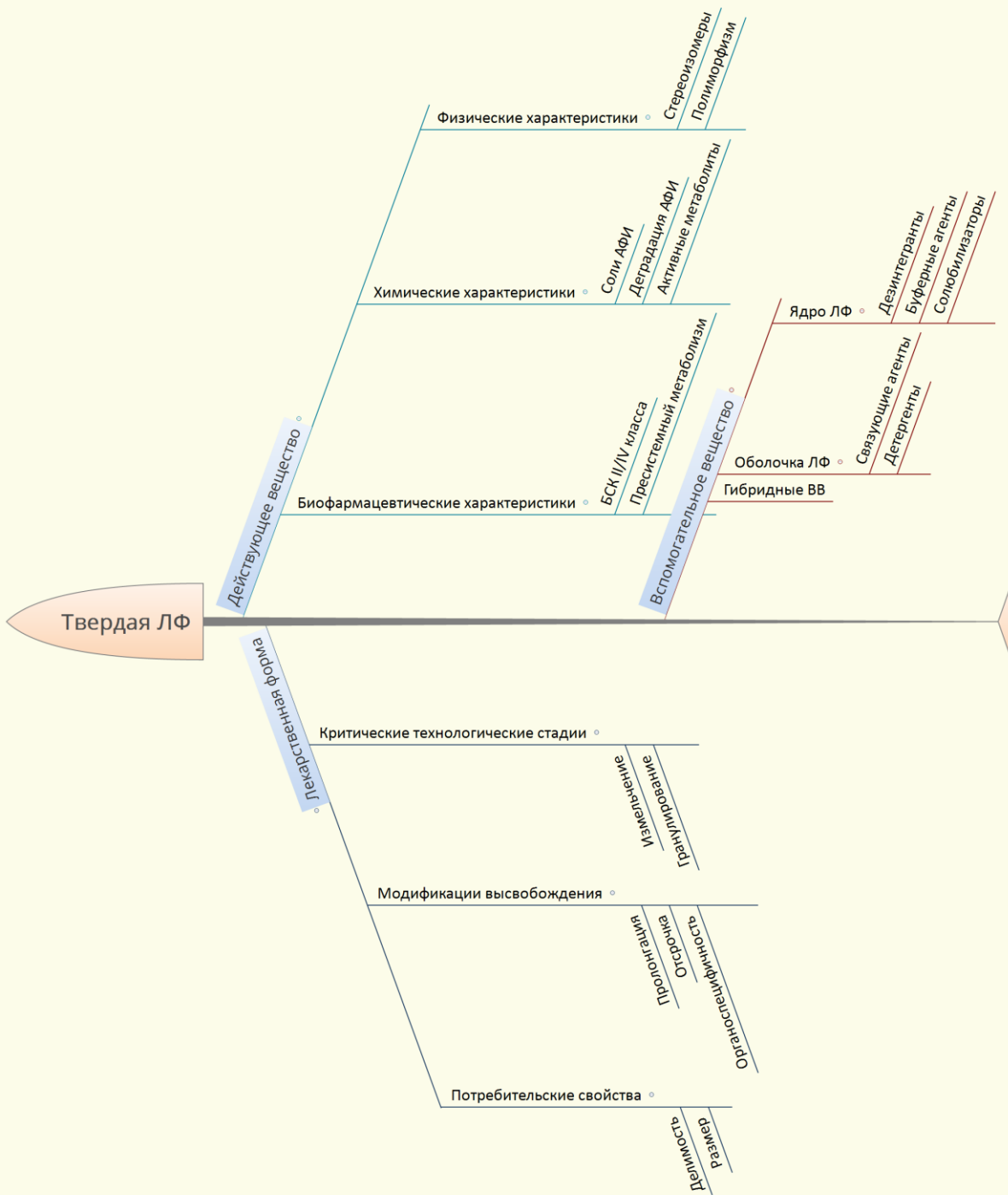
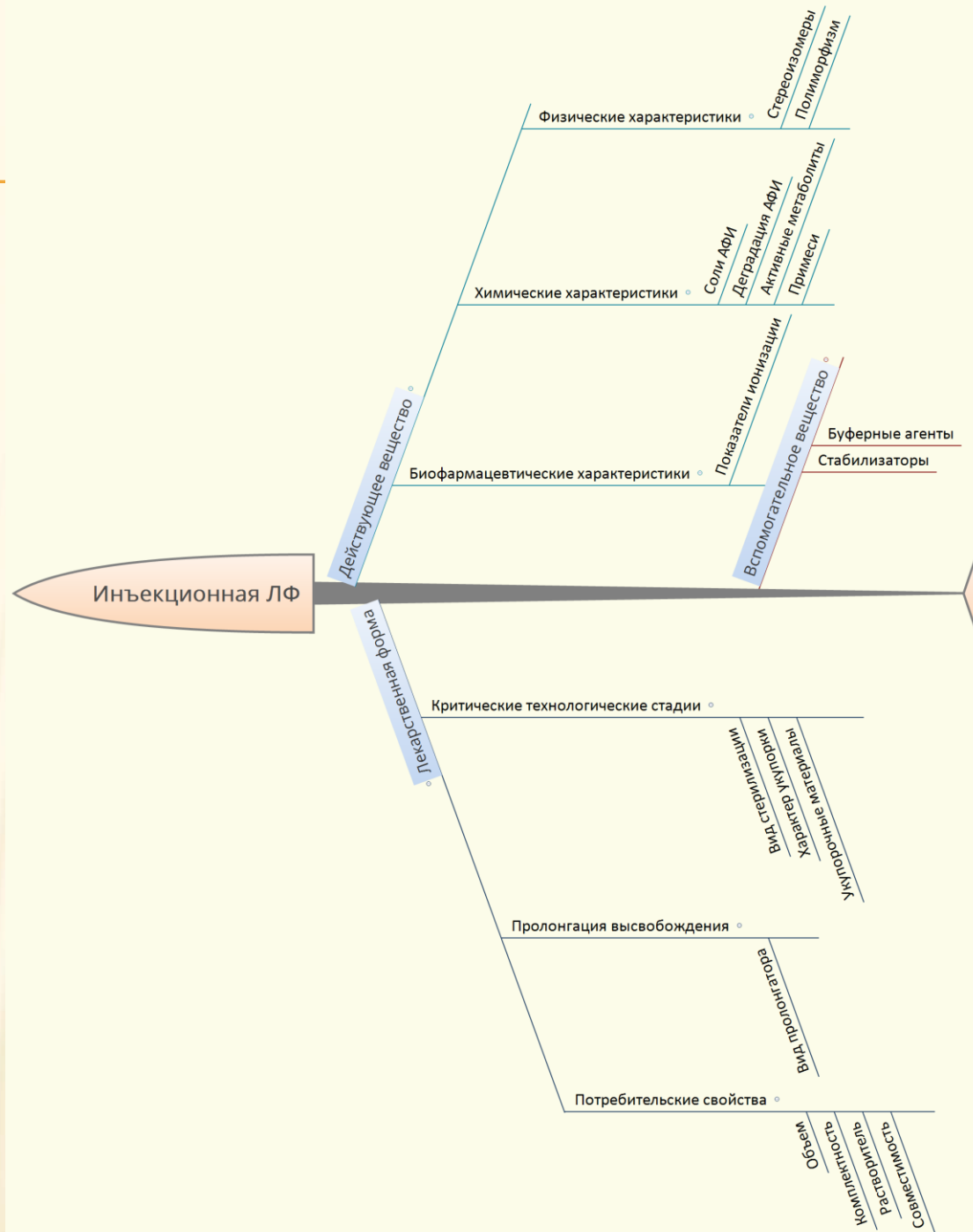


ДИАГРАММА ИШИКАВЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ ФОРМ



Вопрос 5

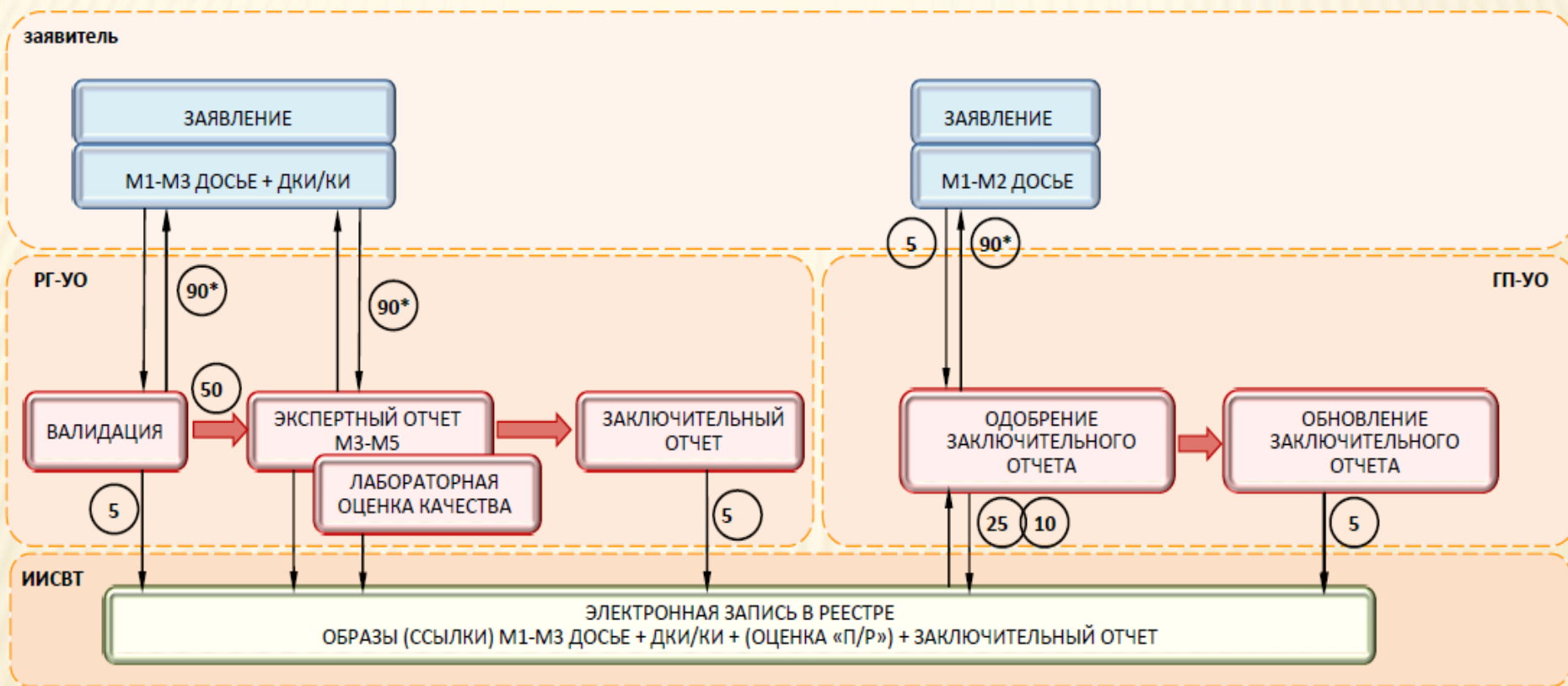
**СХЕМА ПРИВЕДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ
В СООТВЕТСТВИЕ С НОВЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ
(ДЛЯ УЖЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ХОТЯ БЫ В ОДНОЙ ИЗ СТРАН ЕАЭС).**

ПРОЦЕДУРА ПРИВЕДЕНИЯ ДОСЬЕ В СООТВЕТСТВИЕ С ТРЕБОВАНИЯМИ СОЮЗА ДЛЯ РАНЕЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВ

- ✗ Осуществляется в период с 01.01.2016 по 31.12.2025 г.
- ✗ Длительность процедуры 100 дней.
- ✗ Выбор референтного государства:
 - + при регистрации в одном государстве Союза – данное государство;
 - + при регистрации в нескольких государствах Союза – любое из них по выбору.
- ✗ Досье представляется в формате ОТД (CTD):
 - + Модуль 1: без изъятий, с декларацией о соответствии информации в ОТД-формате досье ранее представленному варианту в рамках национальной регистрации.
 - + Модуль 2: без изъятий.
 - + Модуль 3: без изъятий.
 - + Модуль 4 (если применимо): комплектуется имеющимися доклиническими исследованиями без их приведения в соответствие с требованиями к оформлению отчетной документации;
 - + Модуль 5: комплектуется клиническими исследованиями без их приведения в соответствие с требованиями к оформлению отчетной документации.

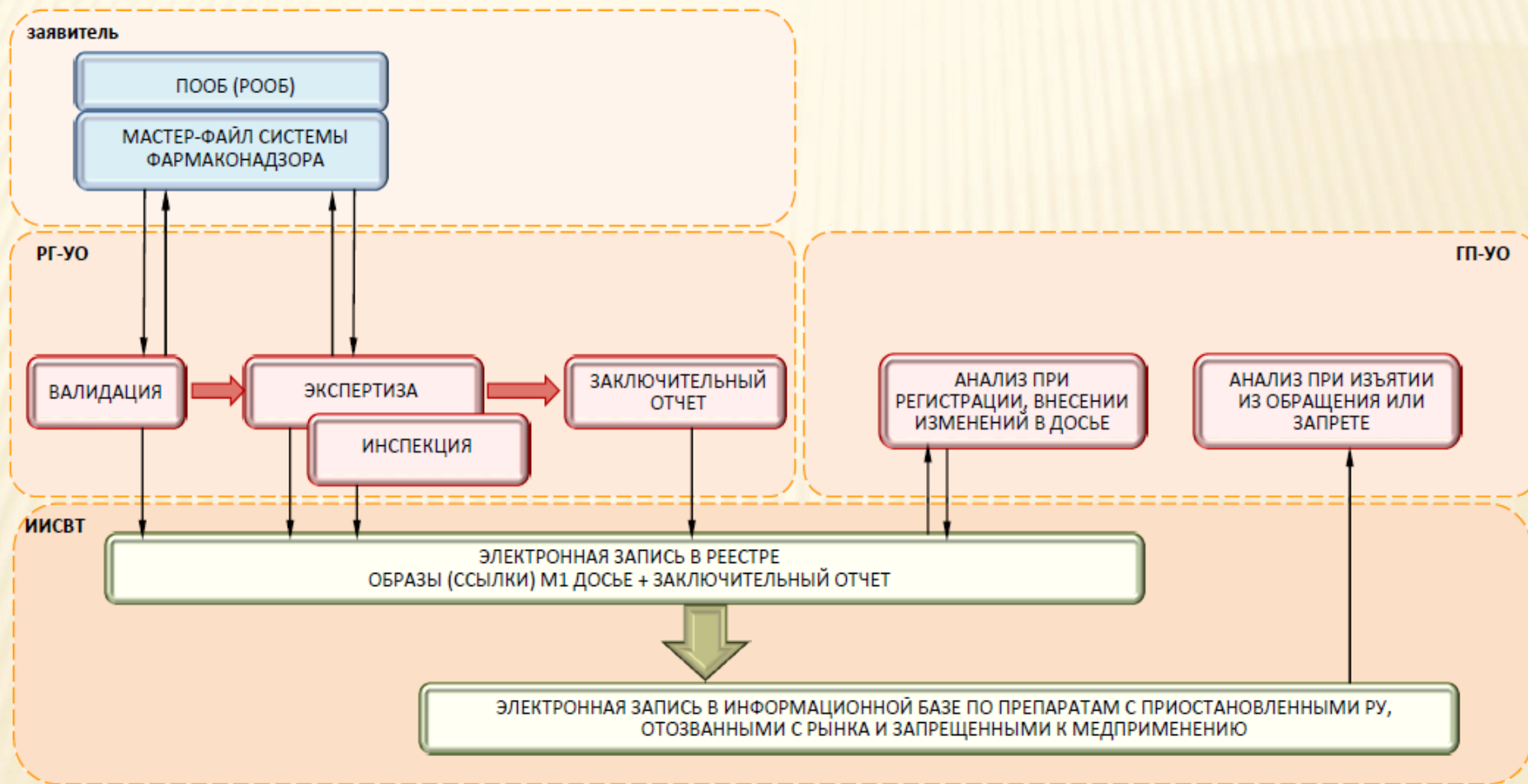
СХЕМА ПРОЦЕДУРЫ ПРИВЕДЕНИЯ ДОСЬЕ В СООТВЕТСТВИЕ

ПРИВЕДЕНИЕ ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СООТВЕТСТВИЕ (100 ДНЕЙ)



ПРОЦЕДУРЫ ПЕРЕОЦЕНКИ СООТНОШЕНИЯ «ПОЛЬЗА-РИСК»

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ФАРМАКОНАДЗОРА (ВКЛЮЧАЯ GSP): ОТЧЕТЫ ПО БЕЗОПАСНОСТИ



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ДОРАБОТКИ МОДУЛЕЙ 4 И 5 ДОСЬЕ

Оценить наличие необходимых исследований



Оценить соответствие GCP/GLP-стандарту



Оценить доказанность
положительного соотношения
«Польза-Риск»

ЧЕК-ЛИСТ СООТВЕТСТВИЯ GCP

ПОЗИЦИЯ ОЦЕНКИ

- ☐ Этические аспекты соблюдены (информированное согласие, оценка этическим комитетом, уязвимые группы)
- ☐ Административная структура исследования прослеживается
- ☐ Планирование исследования проведено, задокументировано и соблюдено
- ☐ Исследовательские процедуры стандартизированы
- ☐ Оборудование поверено, преквалифицировано, валидировано
- ☐ Первичная документация оформлена, прослежена, архивирована
- ☐ Критерии эффективности, безопасности установлены, обоснованы, корректно статистически оценены

НЕПОЛНОЕ ДОСЬЕ: НЕТ ДОСТАТОЧНОГО ОБЪЕМА ИССЛЕДОВАНИЙ

ИССЛЕДОВАНИЕ

МЕРЫ ПО КОРРЕКЦИИ

ДКИ: общая токсичность

Компьютерное моделирование по QSAR-дескрипторам
Расчет кумулятивной токсичности

ДКИ: специфическая
токсичность

Выполнение in vitro тестов
Оценка исследований в рамках посерийного контроля
качества

ДКИ: специфическая
фармакологическая
активность

Оценка результатов биологической стандартизации качества
Выполнение тестов in vitro

БЭИ

Проведение ТСКР для ЛС I и III классов БСК
Данные терапевтического лекарственного мониторинга

КИ

Регистры пациентов и их анализ (статистический,
графический)
Пострегистрационные КИ
Анализ диссертационных баз
Данные фармаконадзора (расчет отношений рисков)

Вопрос 6

НОРМАТИВНЫЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ В ГОСУДАРСТВАХ-ЧЛЕНАХ ЕАЭС И ЕС.

ПОНЯТИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Два препарата считаются биоэквивалентными, если

- ✗ являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными;
- ✗ их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы.

Допустимые пределы устанавливаются для обеспечения сопоставимости биофармацевтических свойств лекарственной формы, в которой выпускаются лекарственные препараты *in vivo* (то есть сопоставимости их по эффективности и безопасности).

ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Европейский союз

CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1
«Guideline on the investigation of bioequivalence»
(Subpart 4.3)

EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1
«Bioanalytical method validation»

EMA/CHMP/QWP/428693/2013
«Guideline on quality of oral modified-release
products»

CHMP/EWP/89249/2004
«Guideline on the clinical investigation of the
pharmacokinetics of therapeutic proteins»

Евразийский союз

Правила проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных
препаратов в рамках ЕАЭС
(Решение Совета ЕЭК от 3.11.16 № 85)

Включен как приложение к Правилам
биоэквивалентности

Требования к качеству лекарственных
препаратов с модифицированным
высвобождением для приема внутрь
(Проект прошел публичное обсуждение)

Правила проведения исследований
биологических лекарственных средств ЕАЭС
(Решение Совета ЕЭК от 3.11.16 № 89)

- Глава 9.2
- Глава 15.2
- Глава 15.3

ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Европейский союз

Евразийский союз

EMA/CHMP/600958/2010

«Appendix IV of the guideline on the investigation on bioequivalence: presentation of biopharmaceutical and bioanalytical data in module 2.7.1»

Планируется
разработка

EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr. 1

«Pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms»

Планируется
разработка

CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1

«Guideline on the requirements for clinical documentation for OIP including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence...»

Планируется
разработка

CPMP/EWP/239/95

«Clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents»

(В настоящее время идет пересмотр руководства)

Планируется
разработка

СТРУКТУРА ПРАВИЛ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ В РАМКАХ ЕАЭС

- ✗ Основной текст правил:
 - + Общие положения
 - + Определения
 - + Требования к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности
 - + Тест сравнительной кинетики растворения in vitro
 - + Отчет об исследовании
 - + Объем исследований при внесении изменений в регистрационное досье
- ✗ Приложение 1: Общие требования к БЭИ различных лекарственных форм
- ✗ Приложение 2: Требования к ФД-исследованиям в рамках БЭИ
- ✗ Приложение 3: Требования к сравнительным КИ в рамках БЭИ
- ✗ Приложение 4: Требования к биовейверу основанному на БСК
- ✗ Приложение 5: ТСКР и сопоставимость профилей растворения
- ✗ Приложение 6: Требования к валидации биоаналитических методик и анализу исследуемых биообразцов
- ✗ Приложение 7: Требования к содержанию отчета
- ✗ Приложение 8: Условные обозначения

ДОКУМЕНТЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОТЧЕТНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ПО ИССЛЕДОВАНИЯМ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Европейский союз

1. ICH E3 «Structure and Content of Clinical Study Reports»
2. ICH M4E «The CTD – Efficacy»
3. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1 «Guideline on the investigation of bioequivalence» (Subpart 4.3)
4. EMA/CHMP/600958/2010/Corr. «Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence. Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1»
5. The Rules governing medicinal Products in the European Union «Volume 2B Notice to Applicants Medicinal products for human use»

Евразийский экономический союз

1. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г № 79)
 - Приложения 1-9
2. Правила проведения исследований биоэквивалентности в рамках ЕАЭС (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г № 85)
 - Раздел V основной части
 - Приложение 7
3. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)
 - Подраздел 6.4 Приложения 1
 - Подраздел 2 Приложения 23

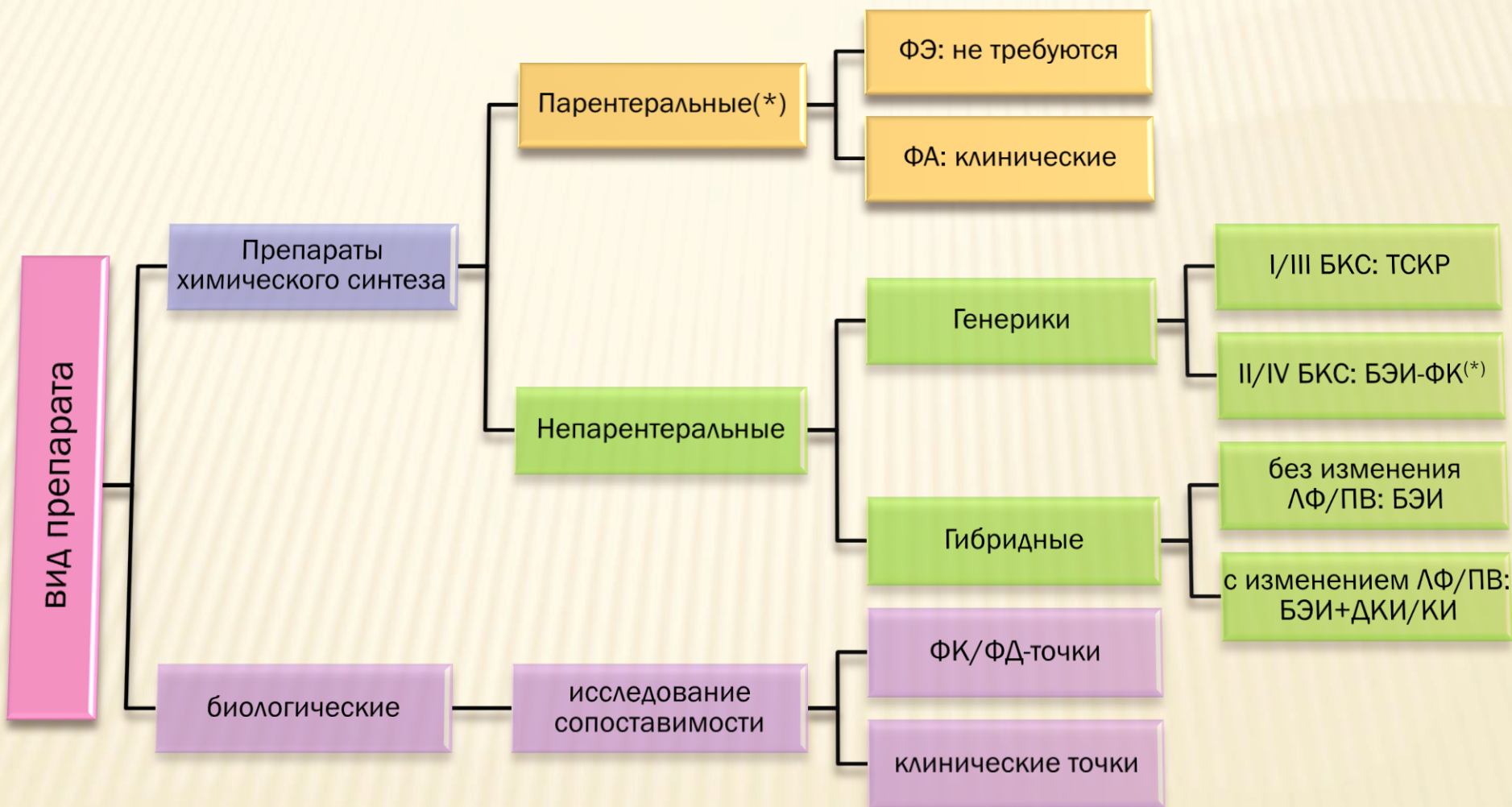
ОТЧЕТНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

- ✗ Отчет о проведении исследования биоэквивалентности:
 - + административный раздел (титульная, подписи, содержание, сокращения, этические вопросы и информация об исследователях и административной структуре);
 - + синопсис;
 - + клиническая часть (клинический суботчет);
 - + биоаналитический отчет и отчет по валидации аналитической методики;
 - + статистический отчет.
- ✗ Приложения к отчету:
 - + индивидуальные и средние ФК-профили, суммарные ФК-профили в непретворенных координатах;
 - + индивидуальные и средние ФК-профили, суммарные ФК-профили в логарифмических координатах;
 - + таблицы индивидуальных и средних показателей, ФК параметров, MANOVA.
- ✗ Сертификаты анализа Т и R-препаратов.
- ✗ Письмо УЛ площадки, выпускающей ГЛФ.
- ✗ Программа (Протокол) исследований биоэквивалентности.
- ✗ (*) Отчет о ТСКР (при заявлении процедуры биовейвер для линейки дозирок).
- ✗ (*) Отчет о ТСКР первых трех промышленных серий с серией БЭИ (по запросу).
- ✗ ИРК добровольцев (100%).
- ✗ Биоаналитические данные (20% добровольцев взятых подряд в полных аналитических прогонах).

Вопрос 7

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РАМКАХ СОЮЗА.

ВИДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КОПИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



ВЫБОР РЕФЕРЕНТНОГО ПРЕПАРАТА ПО МОДЕЛЕ ЕАЭС

- ✘ 1 УРОВЕНЬ: оригинальный лекарственный препарат, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Союзе («утвержденный в Союзе оригинальный препарат»);
- ✘ 2 УРОВЕНЬ: оригинальный лекарственный препарат, одобренный в государстве с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком (например, Европейский Союз, США) при невозможности получения препарата уровня 1;
- ✘ 3 УРОВЕНЬ: воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в рамках Союза и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату (при одобрении Экспертным комитетом ЕЭК) при невозможности выполнения УРОВНЕЙ 1 и 2;
- ✘ 4 УРОВЕНЬ: лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории одной из стран Союза не менее 25 лет (при одобрении Экспертным комитетом ЕЭК) при невозможности выполнения УРОВНЕЙ 1-3).

ОФОРМЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫБОРА РЕФЕРЕНТНОГО ПРЕПАРАТА В ВИДЕ ДРЕВА РЕШЕНИЙ

ИССЛЕДУЕМОЕ ЛП

ПРЕПАРАТ СРАВНЕНИЯ

Оригинальный ЛП
«first-in-class»

I фаза – плацебо
II-III фазы – «стандарт» терапии

Оригинальный ЛП
«next-in-class»

I фаза – плацебо
II-III фазы – «first-in-class» или «стандарт»
терапии

Генерический ЛП

В соответствии с алгоритмом выбора
(Решение Совета ЕЭК № 85 от 3.11.2017)

Биоаналогичный
ЛП

Оригинальный (референтный) ЛП
зарегистрированный на территории Союза
или
Серия оригинального препарата с рынка ICH
при условии регистрации О(Р)ЛП в Союзе

