

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
Решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«31» октября 2023 года (протокол № 6)

Методические рекомендации
«Требования к материалам досье на биотерапевтические белки
при внесении изменений в странах ЕАЭС»

Москва, 2023

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель:

Начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний испытательного центра экспертизы качества МИБП,
доктор биологических наук

Р.А. Волкова

Исполнители:

Начальник Управления экспертизы противовирусных МИБП центра экспертизы и контроля МИБП, доктор медицинских наук

А.А. Солдатов

Главный эксперт лаборатории иммунологии испытательного центра экспертизы качества МИБП
доктор биологических наук

Н.А. Алпатова

Ведущий эксперт Управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов центра экспертизы и контроля МИБП,
кандидат биологических наук

Н.М. Раевская

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ.....	470
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	472
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	473
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	477
ВВЕДЕНИЕ.....	478
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	481
1 Область применения.....	481
2 Правовая основа.....	481
3 Основные указания.....	481
3.1 Исследования сопоставимости.....	481
3.2 Связующие (bridging) исследования.....	482
3.3 Биоподобные (биоаналоговые) биотерапевтические препараты.....	483
4 Классификация изменений.....	483
4.1 Значимое (существенное или умеренное) изменение качества.....	484
4.2 Незначимое изменения качества.....	485
4.3 Изменения качества без последствий.....	485
5 Изменения, касающиеся информации о безопасности, эффективности и/или маркировке препарата.....	486
5.1 Изменения безопасности и эффективности.....	487
5.2 Изменения информации в инструкции по применению препарата.....	488
5.3 Изменения, касающиеся административной информации.....	489
6 Процедура регистрации.....	490
6.1 Процедура утверждения изменения.....	490
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	493

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящие Методические рекомендации не являются нормативным правовым актом.

Методические рекомендации содержат указания для внесения изменений в зарегистрированные биотерапевтические препараты с целью обеспечения их постоянного качества, безопасности и эффективности. Термин «биотерапевтические препараты», используемый в настоящем документе, распространяется на оригинальные препараты и биоподобные (биоаналоговые) препараты.

Изменения необходимы для постоянного улучшения производственного процесса и поддержания современного контроля качества биотерапевтических препаратов после регистрации препарата. Изменения могут быть внесены по разным причинам, в том числе:

- для поддержания производства (например, пополнение эталонных стандартов или замена сырья);

- для улучшения качества продукции или эффективности и постоянства производства (например, изменения в производственном процессе, оборудовании, помещениях или добавление новой производственной площадки);

- внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению, касающихся безопасности или эффективности (например, добавление нового показания, изменение дозы или схемы лечения, добавление информации о совместном применении с другими лекарственными средствами);

- обновления информации на маркировке или инструкции по применению препарата (например, добавление предупреждения для определенной целевой группы или ограничения целевой группы);

- с целью внесения административных изменений (например, изменение собственного/непатентованного или торгового наименования биотерапевтического препарата).

Данный документ основывается на подходах Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения к рассматриваемой проблеме и содержит разъяснения по практическим вопросам соблюдения требований законодательства Российской Федерации при внесении изменений в материалы досье на

зарегистрированные биотерапевтические препараты, в первую очередь биотехнологические и биоподобные (биоаналоговые).

Основная цель Методических рекомендаций состоит в том, чтобы установить требования, необходимые при подготовке досье на вносимые в утвержденную документацию изменения в производственный процесс и его контроль, в методы оценки физико-химических свойств и их контроль, в инструкцию по медицинскому применению, касающиеся безопасности и эффективности биотерапевтических препаратов.

Основные положения Методических рекомендаций гармонизированы с требованиями Руководства ЕМА, касающиеся внесения изменений и Руководства ВОЗ, регламентирующие внесение изменений в биотехнологические препараты.

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87);
- Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89);
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К. 2013. 328 с.;
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС. 2014. 172 с.;
- Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 19.12.2022) «Об обращении лекарственных средств»;
- Part II of the Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended;
- Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04);
- Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. ICH Guideline Q5E.
- Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process – non-clinical and clinical issues. Committee for Medicinal Products for Human Use. London: European Medicines Agency; 2007 (Document EMEA/CHMP/BMWP/ 101695/2006).

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Приведенные ниже определения относятся к терминам, используемым в настоящих требованиях, они могут иметь другое значение в других контекстах.

Критерии приемлемости – критерии, выраженные числовыми пределами, диапазонами или другими подходящими показателями, которые должны быть соблюдены для выпуска фармацевтической субстанции, лекарственного препарата или материалов на различных стадиях их производства.

Биотерапевтический препарат – биологический лекарственный препарат, предназначенный для лечения заболеваний человека. Для целей настоящих требований биотерапевтические продукты включают все биологически активные белковые продукты (включая продукты, фракционированные из плазмы), которые используются для лечения заболеваний человека, а также продукты, специально модифицированные, например, путем слияния белков, пегилирования, конъюгации с цитотоксический препарат или модификация последовательностей рДНК. Они также включают белковые продукты, используемые для диагностики *in vivo* (например, продукты моноклональных антител, используемые для визуализации).

Изменение – включает (но не ограничивается) изменения состава препарата, производственного процесса, контроля качества, в том числе используемых стандартных образцов, аналитических методов, оборудования, средств или информации о маркировке препарата, внесенные в утвержденную регистрационную документацию.

Исследование сопоставимости – действия, включая проведение исследований и оценку данных, которые предназначены для демонстрации высокого сходства препаратов, полученных до и после изменения.

Активная фармацевтическая субстанция – активный фармацевтический ингредиент и связанные с ним вещества (молекулы), которые впоследствии могут быть приготовлены для производства лекарственного препарата.

Вспомогательное вещество – любой компонент лекарственного препарата, кроме активного компонента/лекарственного вещества и упаковочного материала, обычно добавляемый в процессе приготовления. Также упоминается как «неактивный ингредиент» в других документах.

Готовая серия (final batch) – набор запечатанных контейнеров с готовым препаратом, однородным по своему составу. Готовая серия должна быть расфасована за один непрерывный рабочий цикл.

Нерасфасованная лекарственная форма – промежуточный продукт в процессе производства лекарственного препарата, состоящий из конечной лекарственной формы лекарственного вещества и вспомогательных веществ в концентрации, необходимой для расфасовки в первичную упаковку.

Внутрипроизводственный контроль – контроль, выполняемый во время производства для мониторинга или корректировки процесса, чтобы гарантировать, что промежуточный или конечный продукт соответствовали своим спецификациям. Контроль производственной среды или оборудования также может рассматриваться как часть внутрипроизводственного контроля.

Промежуточный продукт – материал, полученный на этапах производства биотерапевтического продукта, который подвергается дальнейшей обработке, прежде чем он станет лекарственным препаратом. См. также определение лекарственного вещества.

Производитель – любое физическое или юридическое лицо, занимающееся производством препарата, на которое распространяется регистрационное удостоверение или лицензия. В других документах «производитель» может также относиться к любому физическому или юридическому лицу, которое является заявителем или держателем регистрационного удостоверения, когда заявитель берет на себя ответственность за соблюдение применимых стандартов препарата и предприятия. См. также определение держателя торговой лицензии.

Регистрационное удостоверение – официальное разрешение на продажу лекарственного средства. После того, как регуляторный орган одобрит заявку на получение разрешения на продажу нового лекарственного средства, это средство может быть выпущено на рынок и может быть доступно для назначения врачами. Также упоминается как «лицензия на продукт» или «лицензия» в этом и других документах.

Заявка на получение регистрационного удостоверения – официальная заявка в регуляторный орган на получение регистрационного удостоверения нового препарата. Целью заявки на получение регистрационного удостоверения является

определение того, соответствует ли препарат, установленным законом стандартам безопасности, эффективности, информации на этикетке препарата и производства. Также упоминается как «заявка на получение лицензии на продукт» или «заявка на получение лицензии» в этом и других документах.

Держатель регистрационного удостоверения – любое физическое или юридическое лицо, получившее регистрационное удостоверение или лицензию на производство и/или распространение лекарственного средства. Это также относится к физическому или юридическому лицу, которому разрешено подавать заявку на изменение регистрационного удостоверения.

Информация в инструкции и маркировке препарата – относится к печатным материалам, которые сопровождают лекарство, отпускаемое по рецепту, и включает все элементы инструкции и маркировки, а именно:

– информация о назначении (инструкция, в которой содержится информация о показаниях к применению препарата, дозировке и способу применения, безопасности и эффективности, противопоказаниях, предупреждениях и описание продукта для медицинских работников (также называемое «общая характеристика препарата» или «листок-вкладыш» в разных странах);

– информация для пациентов или информация для потребителей;

– макеты первичной упаковки;

– макеты вторичной упаковки.

Изменение качества – изменение производственного процесса, состава препарата, проверки качества, оборудования или хранения. Также упоминается как «изменение химического производства и контроля (СМС)» в других документах.

Сырье – общий термин, используемый для обозначения компонентов питательной среды, реагентов или растворителей, предназначенных для использования в производстве исходного материала, лекарственной субстанции, промежуточных продуктов или лекарственных препаратов.

Стандартные образцы/материалы (reference standards/materials) – материалы, охарактеризованные в установленном порядке, по которым оценивают серии биологических препаратов. Стандартные образцы/материалы играют ключевую роль в обеспечении качества биологических препаратов, оценки стабильности

процесса производства и необходимы для определения подходящей клинической дозировки.

Изменение безопасности и эффективности – изменение, влияющее на клиническое использование биотерапевтического продукта в отношении безопасности, эффективности, дозировки и введения и требующее данных клинических или постмаркетинговых исследований, а в некоторых случаях и клинически значимых доклинических исследований, чтобы обосновать изменение.

Срок годности – период времени, в течение которого ожидается, что лекарственная субстанция или лекарственный препарат при хранении в условиях, указанных на маркировке упаковки, будет соответствовать спецификации, установленной исследованиями стабильности ряда серий препарата. Срок годности присваивается каждой серии препарата путем прибавления срока годности к дате изготовления.

Биоподобный (биоаналогичный) биотерапевтический препарат (SBP) – биотерапевтический препарат, сходный/подобный/сопоставимый по качеству, безопасности и эффективности с уже лицензированным ~~эталонным~~ оригинальным (референтным) биотерапевтическим препаратом, который был разработан как новый препарат.

Спецификация – перечень тестов, ссылки на аналитические процедуры и соответствующие критерии приемлемости, которые представляют собой числовые пределы, диапазоны или другие критерии для описанных тестов. Спецификации — это важнейшие стандарты качества, которые предлагаются и обосновываются производителем и утверждаются регулирующими органами.

Заявление для внесения изменения (Supplement) – заявление, направленное в регуляторный орган, для утверждения изменения в исходной заявке на получение регистрационного удостоверения или любое другое уведомление о добавлении информации в первоначальное регистрационное удостоверение. Также упоминается как «досье заявки на изменение» в других документах.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБК (МСВ)	Главный банк клеток (master cell bank)
ЕАЭС	– Евразийский экономический союз
ЛП	– Лекарственный препарат (drug product)
ЛФ	– Лекарственная форма (dosage form)
РБК (WCB)	– Рабочий банк клеток (working cell bank)
РУ	– Регистрационное удостоверение (marketing authorization)
СО	Стандартный образец
СОП	– Стандартные операционные процедуры
ФК/ФД	– Фармакокинетический/фармакодинамический
ФС	– Фармацевтическая субстанция (drug substance)
GMP	– Надлежащая производственная практика

ВВЕДЕНИЕ

Изменения, вносимые в утвержденную документацию на биотерапевтические или биоподобные (биоаналоговые) препараты, классифицируются на основании анализа рисков, учитывающего сложность производственного процесса и препарата, популяцию пациентов и предлагаемые изменения. Если вносимое изменение влияет на производство или стратегию контроля, то оценка риска должна включать анализ влияния изменения на качество (т. е. идентичность, чистоту и специфическую активность), так как изменение может влиять на безопасность и/или эффективность препарата. Если изменение касается параметров клинического применения препарата или информации в инструкции или общей характеристике препарата, анализ должен включать оценку влияния изменения на безопасность и эффективность продукта.

Для утверждения изменения, которое может повлиять на качество препарата, владелец регистрационного удостоверения (заявитель) должен продемонстрировать с помощью соответствующих результатов исследований (аналитического исследования, оценки функциональных свойств и, при необходимости, клинических и/или доклинических исследований), что препараты до и после изменения сопоставимы по качеству, безопасности и эффективности.

Для каждого изменения должна быть представлена информация, подготовленная держателем регистрационного удостоверения (заявителем), с целью представления в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства для оценки влияния изменения на качество, эффективность и безопасность. Все изменения, независимо от их влияния на качество, безопасность и эффективность, должны быть зарегистрированы и сохранены производителем или держателем регистрационного удостоверения в соответствии с требованиями ЕАЭС.

Оценка, в какой степени изменение качества (также называемое производственным изменением) влияет на параметры качества препарата, обычно осуществляется путем сравнения производственных этапов и результатов исследований в процессе производства, выпуска препарата и оценки качества препарата до внесения изменения (например, с использованием исторических данных) с данными препарата после внесения изменения. На следующем этапе

можно определить, сопоставимы ли результаты исследований, т. е. сравнимы ли лекарственная субстанция, промежуточный продукт или лекарственный препарат, произведенные после внесения изменений, с фармацевтической субстанцией или лекарственным препаратом, изготовленным до этого, и/или соответствуют ли они заранее установленным критериям приемлемости. При выявлении незначительных различий в качестве они могут считаться приемлемыми при условии, что они не оказывают отрицательного влияния на качество, безопасность или эффективность препарата. В некоторых случаях могут потребоваться представление дополнительных подтверждающих отсутствие влияния на безопасность и эффективность данных.

Держатель регистрационного удостоверения (заявитель), вносящий изменения в зарегистрированный биотерапевтический препарат, должен также соблюдать другие требования и правила, включая Надлежащую производственную практику (GMP), Надлежащую лабораторную практику (GLP) и Надлежащую клиническую практику (GCP). Владельцы регистрационных удостоверений и производители фармацевтических субстанций/продуктов также должны соблюдать соответствующие требования GMP к валидации и ведению документации и должны обеспечивать доступность соответствующих записей для проверки уполномоченным персоналом национального регуляторного органа во время инспекций. Например, изменения в оборудовании, используемом в производственном процессе, обычно требуют квалификации при проведении монтажа (IQ), квалификации функционирования (OQ) и квалификации эксплуатации (PQ). Эту информацию не нужно включать материалы заявки на изменение, но она является частью требований GMP и должна быть доступна во время инспекций. Инспекции производства могут проводиться в плановом порядке или могут потребоваться для рассмотрения крупных производственных изменений, таких как переезд на новое предприятие.

Некоторые изменения, такие как изменения структуры молекулы действующего вещества (например, изменение аминокислотной последовательности или конъюгация с фрагментами полиэтиленгликоля), приведут к созданию новой молекулы действующего вещества, что не относится к

пострегистрационному изменению. Для подобных изменений может потребоваться подача заявки на регистрацию нового препарата.

Методические рекомендации, в целом, применимы ко всем биологически активным препаратам на основе белков, используемым для лечения заболеваний человека (например, препаратам, получаемым из фракционированной плазмы), а также продуктам, специально модифицированным, например, путем слияния белков, пегилирования, конъюгации с цитотоксическим лекарственным средством или модификации рДНК-последовательностей. Методические рекомендации также распространяются на препараты на основе белков, используемых для диагностики *in vivo* (например, моноклональные антитела, применяемые для визуализации).

Профилактические вакцины против инфекционных заболеваний, а также препараты генной и клеточной терапии не относятся к сфере применения настоящих Методических рекомендаций. Однако принципы, изложенные в настоящем документе, могут применяться к низкомолекулярным гепаринам.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Область применения

В Руководстве, посвященном правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в ЕАЭС («Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»), прописаны требования для внесения изменений в нормативную документацию и/или инструкцию по медицинскому применению лекарственных средств.

Представленные Методические рекомендации по внесению изменений в биотерапевтические препараты являются дополнением к вышеуказанному Руководству и отражают особенности, которые необходимо учитывать при внесении изменений в биотерапевтические в первую очередь биотехнологические и биоподобные (биоаналоговые) препараты.

2 Правовая основа

Методические рекомендации следует рассматривать в сочетании с Руководствами «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» и «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического Союза» и другими соответствующими руководствами Союза.

3 Основные указания

3.1 Исследования сопоставимости

Необходимость и объем исследований сопоставимости зависят от потенциального влияния изменения (изменений) на качество, безопасность и эффективность препарата. Исследования сопоставимости могут колебаться от только аналитических методов исследования (например, когда изменения процесса не влияют на какой-либо атрибут качества) до всестороннего исследования, требующего доклинических и клинических исследований. Например, изменение условий культивирования или процесса очистки может вызвать изменение профиля гликозилирования препарата, включая сайт-направленное гликозилирование. Изменение профилей гликозилирования может вызвать изменение фармакокинетического/фармакодинамического (ФК/ФД) профиля препарата (см.

также раздел 3.2 «Связующие исследования»). Если сопоставимость препарата, полученного до и после внесения изменения, может быть продемонстрирована результатами аналитических исследований, доклинические или клинические исследования препарата не требуются. Однако если взаимосвязь между конкретными атрибутами качества и безопасностью и эффективностью не установлена и/или наблюдаются различия между некоторыми критическими атрибутами качества продукта до и после внесения изменения, может оказаться необходимым включить сочетание качества, неклинических и/или клинические исследования для сравнения.

3.2 Связующие (bridging) исследования

Доклинические и клинические связующие исследования — это исследования, в которых интересующий параметр (например, производственный процесс или состав препарата) сравнивается с новой версией в исследованиях с целью оценки влияния изменений на эффективность препарата. Если физико-химические свойства, биологическая активность, чистота и/или уровень примесей препаратов до и после замены сопоставимы, можно сделать вывод о безопасности и эффективности биотерапевтического продукта. Связывающие доклинические и/или клинические исследования обычно необходимы в случае, если результаты аналитических исследований либо не позволяют установить сопоставимость, либо недостаточны для этого. При проведении связывающих исследований часто основной целью является сравнение результатов эффективности и безопасности (например, фармакокинетический/фармакологический профиль или частота частых нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений). По этическим соображениям при планировании доклинических исследований, где это целесообразно с научной точки зрения, желательно учитывать принципы 3R (замена, сокращение, уточнение). Ниже приведены примеры изменений, которые, вероятно, потребуют доклинических и/или клинических промежуточных исследований:

- образование нового банка клеток, полученного из другой линии клеток-хозяев;
- новая лекарственная форма;
- новый состав (например, новый эксципиент);

- новый вид (например, добавление предварительно заполненных ручек к флаконам);

- новый способ введения;

- новые дозы и/или схемы введения препаратов.

Для этих и аналогичных изменений любое предлагаемое использование альтернативных подходов к связывающим исследованиям должно быть обосновано и обсуждено с экспертами регуляторного органа.

3.3 Биоподобные (биоаналоговые) биотерапевтические препараты

После утверждения биоподобного (биоаналогового) препарата он считается независимым от референтного (оригинального) препарата и имеет собственный жизненный цикл. От производителя не требуется повторно демонстрировать сходство биоподобного препарата с референтным препаратом при проведении исследований по сопоставимости.

Изменение, касающееся клинического применения биоподобного препарата, основанное на ранее продемонстрированном в сравнительном исследовании сходстве с референтным препаратом для регистрации биоподобного препарата, рассматривается отдельно в каждом конкретном случае. Например, новое показание к применению референтного препарата, утвержденное после регистрации биоподобного (биоаналогового) препарата, не должно автоматически утверждаться для биоподобного (биоаналогового) препарата. Однако, если после регистрации биоподобного (биоаналогового) препарата, для референтного препарата утверждается новая информация, касающаяся безопасности его применения, данная информация должна быть включена в инструкцию по применению биоподобного (биоаналогового) препарата, за исключением случаев, когда можно продемонстрировать, что новая информация об референтном препарате не соответствует действительности.

4 Классификация изменений

На основе потенциального влияния изменения (например, изменения в производстве) на атрибуты качества (идентичность, чистота, примеси и специфическая активность) и их влияния на безопасность и эффективность, изменения следует классифицировать:

- значимое (существенное или умеренное) изменение качества;
- незначимое изменение качества;
- качественное изменение без последствий.

Для каждого зарегистрированного препарата владелец регистрационного удостоверения или производитель должны вести полный хронологический список всех изменений качества, включая незначимые изменения качества. Кроме того, этот список должен включать описание изменений качества, включая производственную площадку (площадки) или зону (зоны), дату внесения каждого изменения, а также ссылки на соответствующие валидации и стандартные операционные процедуры.

4.1 Значимое (существенное или умеренное) изменение качества

Значимое изменение качества может быть существенным или умеренным.

Существенные изменения качества — это изменения в составе препарата, производственного процесса, процедурах контроля качества, помещениях или оборудовании, которые могут значительно повлиять на качество, безопасность или эффективность биотерапевтического продукта или биоподобного (биоаналогового) препарата. Для утверждения данных изменений должно быть представлено подробное описание предлагаемого изменения. Необходима дополнительная вспомогательная информация, касающаяся фармацевтической субстанции и готовой формы препарата, которая может включать информацию (a) об используемых методах и исследованиях, проведенных для оценки изменения качественных параметров препарата; (b) данные, полученные в результате этих исследований; (c) соответствующие протоколы и результаты валидации; и (d) обновленная информация о изменениях в инструкцию и макеты упаковки препарата. В некоторых случаях для существенных изменений качества могут также потребоваться доклинические и/или клинические данные. Соответствующие соображения относительно необходимых данных можно найти в Руководстве «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического Союза».

Умеренные изменения качества — это изменения состава препарата, производственного процесса, средств контроля качества, помещений или оборудования, которые потенциально могут умеренно влиять на качество,

безопасность или эффективность биотерапевтического или биоподобного (биоаналогового) препаратов. Требования к материалам для утверждения умеренных изменений качества такие же, как и для серьезных изменений качества, однако объем необходимых вспомогательных данных, как правило, будет меньше, чем требуется для существенных изменений.

4.2 Незначимое изменения качества

Незначимое изменения качества — это изменения состава препарата, производственного процесса, средств контроля качества, помещений или оборудования, которые могут оказать минимальное влияние на качество, безопасность или эффективность биотерапевтического продукта или биоподобного (биоаналогового) препаратов.

Незначимые изменения качества, связанные со значительными или умеренными изменениями, должны быть описаны в дополнении к значительным или умеренным изменениям качества.

4.3 Изменения качества без последствий

Изменения качества, которые не влияют на качество, безопасность или эффективность препарата. Эти изменения должны соответствовать применимым требованиям GMP и должны быть доступны для просмотра во время инспекций GMP. Примеры таких изменений включают, но не ограничиваются:

- некритические изменения в регистрационных материалах, включая орфографические исправления и редакционные пояснения, внесенные в документы (такие как данные и/или отчеты о валидации, аналитические процедуры, стандартные рабочие процедуры или производственная документация), которые не влияют на качество, безопасность и эффективность продукта;

- замена оборудования на аналогичное;

- изменение спецификаций фармакопейного сырья, фармакопейного вспомогательного вещества или фармакопейного компонента упаковки/укупорки для соответствия обновленному фармакопейному стандарту/монографии;

- перенос процедуры контроля качества на другую площадку в рамках объекта, соответствующего требованиям GMP;

– за исключением анализа активности или биоанализа, перенос деятельности по контролю качества фармакопейного анализа в другое учреждение в рамках той же компании;

– изменение внутрипроизводственного контроля, выполняемого на некритических этапах производства;

– добавление нового склада хранения, соответствующего требованиям GMP, для хранения сырья, основных и рабочих банков клеток и фармацевтических субстанций;

– установка не связанного с технологическим процессом оборудования или помещений для улучшения объекта, например, складских холодильников или морозильных камер;

– добавление временных точек в протокол пострегистрационной стабильности;

– удаление временных интервалов из протокола пострегистрационной стабильности по истечении утвержденного срока годности.

5 Изменения, касающиеся информации о безопасности, эффективности и/или маркировке препарата

При оценке влияния изменения, связанного с клиническим применением препарата или информацией на упаковке препарата, на безопасное и эффективное применение биотерапевтического препарата, держатели регистрационных удостоверений должны классифицировать следующим образом:

- изменение безопасности и эффективности препарата;
- изменение маркировки препарата;
- экстренное (неотложное) изменение маркировки препарата;
- изменение, касающееся административной информации.

Информация о назначении препарата содержится в ОХЛП и в листке-вкладыше (или инструкции по применению) для медицинских работников или пациентов, на вторичной упаковке (то есть картонной коробке) и первичной упаковке. После утверждения изменения владелец регистрационного удостоверения должен незамедлительно пересмотреть всю информацию и

рекламные материалы, относящиеся к биотерапевтическому продукту, чтобы привести их в соответствие с изменением информации на этикетке препарата.

5.1 Изменения безопасности и эффективности

Изменения безопасности и эффективности — это изменения, влияющие на клиническое применение биотерапевтического продукта, касающиеся безопасности, эффективности, дозировки и введения препарата. Для утверждения данных изменений необходимы данные клинических исследований и, в некоторых случаях, клинически значимых доклинических исследований.

Как правило, изменения безопасности и эффективности влияют на информацию в ОХЛП, листке-вкладыше (или инструкции по применению) препарата и могут включать расширение показаний к применению или изменение дозы, или схемы введения. Эти изменения могут включать:

- добавление или расширение информации о безопасности, или эффективности, включая расширение показаний на другие популяции;
- изменение дозировки или пути введения;
- изменение рекомендуемой дозы и/или режима дозирования;
- одновременное применение с другими биотерапевтическими продуктами или лекарствами;
- удаление или сокращение существующих мер по управлению рисками (например, противопоказаний, нежелательных явлений, предупреждений или предостерегающих текстов/утверждений в инструкции по применению).

Тип и объем необходимых доклинических и/или клинических данных по безопасности и эффективности определяются в каждом конкретном случае на основе оценки соотношения риска и пользы, связанных с влиянием изменений, свойствами биотерапевтического продукта и заболеванием, для которого предназначен биотерапевтический продукт. При этом необходимо учитывать:

- характер заболевания (т. е. заболеваемость и смертность, острое или хроническое заболевание, доступность лечения заболевания в настоящее время, а также размер и характер популяции пациентов);
- информацию о безопасности (например, наблюдаемые нежелательные реакции на лекарства, нежелательные явления у конкретных групп пациентов, лечение побочных реакций и изменение частоты побочных реакций);

- наличие моделей на животных.

При необходимости, владельцам регистрационных удостоверений рекомендуется проконсультироваться с уполномоченным органом (экспертной организацией) по вопросам адекватности клинических и/или неклинических данных, необходимых для поддержки изменения безопасности и эффективности. Кроме того, некоторые изменения, касающиеся таких параметров как лекарственная форма, содержание вспомогательных веществ или остаточных компонентов, или устройства доставки, могут потребовать клинических данных, а также пересмотра информации в инструкции по применению препаратов. Необходимо проконсультироваться с уполномоченным органом (экспертной организацией) относительно данных, необходимых для обоснования вносимых изменений.

Для доклинических и клинических исследований должны применяться рекомендации, приведенные в Руководстве «Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического Союза».

Для внесения данных изменений владелец регистрационного удостоверения (где это применимо) должен представить в уполномоченный национальный (или референтного государства) орган следующую дополнительную информацию:

- подробное описание и обоснование предлагаемого изменения;
- краткое описание использованных методов и проведенных исследований для оценки влияния изменения на безопасность или эффективность биотерапевтического продукта;
- проект измененной информации на маркировке препарата;
- информация о клинических исследованиях (протокол, план статистического анализа и отчет о клиническом исследовании);
- информацию о методах клинического анализа (стандартные операционные процедуры) и валидации;
- план фармаконадзора.

5.2 Изменения информации в инструкции по применению препарата

Изменения информации в инструкции по применению препарата — это изменения, которые потенциально могут улучшить управление рисками для

населения, для которого в настоящее время разрешено использование биотерапевтического продукта, посредством:

- выявление или характеристика любого нежелательного явления, приводящего к добавлению или усилению мер по управлению риском нежелательного явления, которое считается совместимым с причинно-следственной связью с рассматриваемым биотерапевтическим продуктом;
- выявление подгрупп, для которых соотношение пользы и риска биотерапевтического продукта потенциально может быть менее благоприятным;
- добавление или усиление мер по управлению рисками, включая инструкции по дозировке или любые другие условия использования.

Для дополнений к информации об изменении информации в инструкции по применению, связанной с клиническим применением препарата, часто требуются данные из отчетов по фармаконадзору (т. е. периодических обновленных отчетов по безопасности). Изменения, подтвержденные крупными клиническими или неклиническими исследованиями, обычно рассматриваются не как изменения информации в инструкции по применению, а как изменения безопасности и эффективности.

Для внесения изменений в инструкцию по применению (где это применимо) в уполномоченный национальный (или референтного государства) орган необходимо представление:

- подробное описание и обоснование предлагаемого изменения;
- отчеты по фармаконадзору и статистический анализ результатов;
- изменена информация о маркировке продукта.

5.3 Изменения, касающиеся административной информации

Изменения, касающиеся административной информации – это изменения, которые, как ожидается, не повлияют на безопасное и эффективное применение биотерапевтического продукта.

Примерами изменений информации на маркировке препарата, являются изменения в собственном/непатентованном наименовании или торговом наименовании биотерапевтического препарата. Данные изменения считаются важными по причинам ответственности и мониторинга.

6 Процедура регистрации

Для регистрации изменения при подаче заявки на внесение изменений в сопроводительном письме или документации Модуля 1 Общего технического документа, должна быть четко указана выбранная категория изменения (помеченная как существенное изменение качества или умеренное качество или др.).

В сопроводительном письме, для характеристики вносимых изменений, должно быть указано, что изменение касается:

- изменения безопасности и эффективности;
- изменение информации в инструкции по применению препарата;
- изменение административной информации.

При внесении существенных изменений качества, которые содержат как данные о качестве, так и пересмотренную информацию в инструкции по применению, но не содержат клинических и/или неклинических данных, необходимо указать «Значимые изменения качества и изменение информации в инструкции по применению препарата», а в сопроводительном письме должно быть указано, что заявка включает как изменения качества, так и пересмотр информации в инструкции по применению.

6.1 Процедура утверждения изменения

Материалы для утверждения вносимых изменений должны содержать соответствующую информацию:

- сопроводительное письмо должно содержать: тип представления (например, существенное изменение качества, или изменение безопасности и эффективности),
- список изменений и обоснование изменений с достаточной детализацией (включая обоснование для выбранной категории отчетности);
- указание общего типа вспомогательных данных;
- информация с перекрестными ссылками (включая название препарата, имя держателя регистрационного удостоверения, тип подачи и дату подачи/утверждения);

– заполненные документы или формы в соответствии с требованиями РФ и ЕАЭС, такие как форма заявки на подачу лекарственного средства, подписанная и датированная;

– предполагаемая дата внедрения изменения (принимая во внимание, что в некоторых случаях внедрение изменения может быть отложено после утверждения, чтобы обеспечить истощение ранее утвержденного биотерапевтического средства или разрешить поэтапное утверждение в зависимости от спроса/предложения);

– информация о GMP (например, лицензия GMP и/или история проверок, если это применимо);

– при необходимости, параллельное сравнение, показывающее различия между утвержденным производственным процессом (включая тесты контроля качества) и предлагаемым(ыми) процессом(ами);

– при необходимости, отчеты о клинических и/или неклинических исследованиях, отчеты о фармаконадзоре, а также проекты информации в инструкцию и на маркировку препарата.

В дополнение к приведенной выше общей информации конкретная информация, необходимая для поддержки различных изменений качества, представлена. Все данные, рекомендуемые для обоснования изменения, должны быть предоставлены в дополнение к общей информации, если это необходимо. Если рекомендуемые вспомогательные данные не представлены, должно быть предоставлено подробное обоснование, объясняющее, отсутствия информации.

Заявки, подаваемые в электронном или бумажном формате, для утверждения изменения должны быть представлены в соответствии с требованиями уполномоченного национального (или референтного государства) органа. В процессе экспертизы в уполномоченном национальном (или референтном государстве) органе могут быть сделаны следующие заключения:

– если в процессе экспертизы будет установлено, что информация, представленная в заявке на внесение изменения, подтверждает качество, безопасность и эффективность препарата после внесения изменений, уполномоченный национальный (или референтного государства) орган утвердит, вносимое изменение;

– если в процессе экспертизы будет установлено, что информация, представленная в уполномоченный национальный (или референтного государства) орган, не подтверждает качество, безопасность или эффективность препарата после внесения изменений, уполномоченный орган формирует письменное уведомление с запросом на предоставление дополнительной документации, информации и разъяснений, которые должны быть представлены владельцем регистрационного удостоверения.

Если выявленные в процессе экспертизы недостатки незначительны, они могут быть устранены в процессе ответа на запрос. Если недостатки являются существенными или не были устранены после запросов, может быть принято решение об отказе в утверждении изменения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном документе приведены рекомендации для подготовки материалов в досье на внесение изменения в зарегистрированный биотерапевтический препарат с целью обеспечения их качества, безопасности и эффективности, а также непрерывности их поставок и доступности.

Настоящие рекомендации позволят облегчить и упорядочить внесение изменений в зарегистрированные БТЛП согласно процедуре ЕАЭС.