



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerЛек

Варианты наполнения модуля 5 регистрационного досье на воспроизведенные и гибридные лекарственные препараты

**Иванова Ольга Юрьевна,
Заместитель начальника управления №1
по эффективности и безопасности**

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



- Решение Евразийской экономической комиссии №78 от 03.11.2016 г. «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза" Приложения № 1-11
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" Приложение № 6 часть VI Отчетность. Приложение №7
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11 "О Руководстве по общим вопросам клинических исследований"



1. Расположение и наличие данных клинических исследований в соответствующих разделах регистрационного досье

2. Программа клинической разработки должна соответствовать типу препарата, соблюдена этапность клинической разработки препарата (*Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. №11*), выбор дизайна клинического исследования, выбор референтного препарата

3. Соответствие п.36 Решение 78

4. Содержание отчетов, соответствие требованиям к составлению отчетов

5. Наличие соответствующих приложений к отчетам



Особое внимание следует уделить

- Клиническая информация, которая должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки зрения выводы о том, **удовлетворяет ли лекарственный препарат условиям регистрации.**
- Представлению подлежат результаты **всех** клинических испытаний (как **благоприятные**, так и неблагоприятные (**отрицательные** результаты));
- Описание каждого клинического исследования должно содержать **достаточное количество информации**, необходимой для составления **объективного заключения**:
 - ✓ 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 (при наличии);
 - ✓ список исследователей (каждый исследователь должен сообщить свою фамилию, адрес, занимаемую должность, квалификационные данные и обязанности при проведении клинических исследований);
 - ✓ место проведения клинического исследования;
 - ✓ информация о каждом отдельном пациенте, включая индивидуальные регистрационные карты;
 - ✓ заключительный отчет, подписанный исследователем, а при многоцентровом исследовании - всеми исследователями или координатором (главным исследователем).



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Цель представления результатов клинических исследований



РегЛек

Подтверждение **безопасности** и **эффективности** лекарственного препарата. Клиническая информация должна позволить сформировать достаточно обоснованные и достоверные с научной точки зрения выводы о том, **удовлетворяет** ли лекарственный препарат **условиям регистрации**.

Представленные данные должны полностью **подтвердить информацию, указанную в ОХЛП/ЛВ** (например, показания, популяции ОХЛП, в том числе дети, особые группы пациентов)

Должна быть полностью выполнена программа клинической разработки препарата, в зависимости от его типа (например, воспроизведенный, гибридный...)



Модули регистрационного досье и клинические данные





Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик)

- количественный и качественный состав действующих веществ лекарственную форму
- биоэквивалентность подтверждается соответствующими исследованиями **биодоступности**

Гибридный лекарственный препарат

- не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата
- при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований **биодоступности**,
- произошли изменения действующего вещества (веществ),
- показаний к применению,
- дозировки,
- лекарственной формы или пути введения



Представление отчетов по КИ необходимо

Изучение биодоступности

Проведение возможно

Проведение невозможно

Исследование
биоэквивалентности
раздел 5.3.1

- Фармакодинамические исследования в рамках изучения БЭ
- Сравнительные КИ в рамках изучения эквивалентности приложения №2 и 3 Решения 85



Цель проведения исследований биоэквивалентности – доказать эквивалентность воспроизведенного (гибридного) лекарственного препарата референтному лекарственному препарату по качеству, чтобы экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного лекарственного препарата, на воспроизведенный (гибридный) лекарственный препарат.



Исследование фармакодинамической эквивалентности

Исследование фармакодинамической эквивалентности может понадобиться, когда **количественное определение содержания действующего вещества и (или) метаболитов** в плазме или моче **не может быть проведено** с достаточной чувствительностью и прецизионностью. Кроме того, фармакодинамические исследования эквивалентности у человека необходимы, если измерение концентраций действующего вещества не может быть использовано в **качестве суррогатных конечных точек** для подтверждения эффективности и безопасности конкретного лекарственного препарата, например, для лекарственного препарата, оказывающего **местное действие**.



Исследование фармакодинамической эквивалентности

Фармакодинамические
исследования в рамках
изучения биоэквивалентности
не рекомендованы



в отношении лекарственных препаратов, действующее вещество которых проникает в системный кровоток (при этом для оценки системной экспозиции и установления биоэквивалентности можно использовать фармакокинетический подход)



Сравнительные клинические исследования в рамках изучения эквивалентности



- При отсутствии значимых фармакодинамических параметров, которые могут быть достоверно измерены для подтверждения эквивалентности двух лекарственных препаратов необходимо проведение клинических исследований
- 2 основных дизайна: дизайн клинической эквивалентности и дизайн не меньшей эффективности
- При подтверждении клинической эквивалентности, должны применяться те же статистические принципы, что и для исследования биоэквивалентности. При этом для фармакодинамических и клинических конечных точек необходимо использовать 95 % доверительные интервалы.



Нет необходимости представление отчетов по КИ

Воспроизведенные лекарственные препараты:

- Растворы (вспомогательные вещества не взаимодействуют с действующим и не влияют на ФК)
- I и III класс БКС (при соответствии условиям, указанным в Приложении № 4 Решение 85)
- Эмульсии (при соответствии условиям ч. 2 Приложения № 1 Решения 85)
- Мицеллообразующие препараты (при соответствии условиям ч. 4 Приложения № 1 Решения 85)



Гибридные лекарственные препараты

Характеристика лекарственных препаратов или заявлений на регистрацию	Требуемые дополнительные данные
<p>Различные соли, сложные эфиры, комплексы, их производные (с одной и той же активной частью молекулы)</p>	<p>доказательства того, что нет никаких изменений в фармакокинетике активной части молекулы, фармакодинамике и (или) токсичности, которые могут существенно повлиять на профиль безопасности и (или) эффективности (иначе активное вещество следует рассматривать в качестве нового активного вещества)</p>
<p>Другой способ применения или другая лекарственная форма: новый путь введения (для парентерального введения, необходимо проводить различия между внутриартериальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным и другими методами введения) иная лекарственная форма (при том же способе введения)</p>	<p>клинические данные (безопасность и эффективность), фармакокинетика, а также соответствующие доклинические данные (например, местная переносимость) (при наличии)</p>
<p>Другая дозировка при тех же пути введения (лекарственной форме) и показаниям к применению</p>	<p>данные сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией</p>
<p>Сверхбиодоступные препараты при сохранении интервала дозирования, но со снижением дозы, предназначенные для достижения сходной концентрации в плазме (крови)</p>	<p>в отдельных случаях достаточно исследований сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией</p>



5.1 Содержание модуля 5

5.2 Перечень всех клинических исследований в виде таблиц

5.3 Отчеты о клинических исследованиях

5.3.1. отчеты о биофармацевтических исследованиях

5.3.2. Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека

5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека

5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека

5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности

5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения

5.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов

5.4 Ссылки на литературу



МОДУЛЬ 5. ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

5.1.	+	+	+	+	+	+	-	+
5.2.	+	+	+	+	+	+	-	+
5.3.								
5.3.1.	+	+	+	+	-	-	-	+
5.3.2.	+	-	+	+	-	-	-	-
5.3.3.	+	-	+	+	-	-	-	-
5.3.4.	+	-	+	+	+	-	-	+
5.3.5.	+	-	-	+	+	+	-	+
5.3.6.	+	+	+	+	+	+	-	+
5.3.7.	+	+	+	+	+	+	-	+
5.4.	+	+	+	+	+	+	-	+

Примечание. Используемые обозначения:

"+" - документ предоставляется в соответствии с указаниями, приведенными в части I настоящего приложения в обязательном порядке или при необходимости;

"(+)" - документ представляется при наличии;

"-" - документ не предоставляется.



- 5.3.1. отчеты о биофармацевтических исследованиях
- 5.3.2. Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека
- 5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека
- 5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека
- 5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности
- 5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения
- 5.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов

5.1.	+	+	+
5.2.	+	+	+
5.3.			
5.3.1.	+	+	+
5.3.2.	+	-	+
5.3.3.	+	-	+
5.3.4.	+	-	+
5.3.5.	+	-	-
5.3.6.	+	+	+
5.3.7.	+	+	+
5.4.	+	+	+

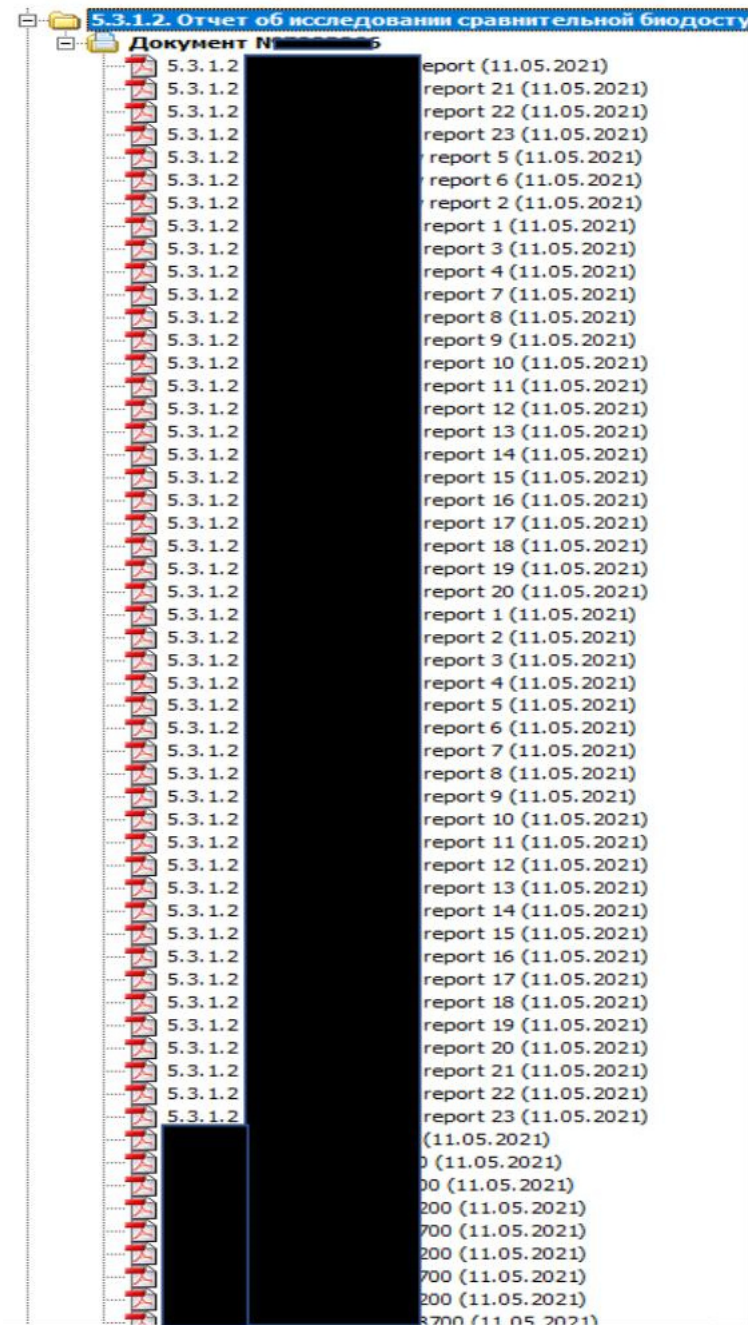


- В целях идентификации важных компонентов досье содержание модуля 5 должно включать все числовые элементы, перечисленные в приложении №1 Решение 78, его необходимо детализировать по меньшей мере до уровня отчета о клиническом исследовании.
- Таким образом, в содержании необходимо отразить каждый отчет о клиническом исследовании.
- Разделы отчета о клиническом исследовании допускается указывать в содержании модуля 5 досье или только в содержании отдельного отчета о клиническом исследовании.

Информация раздела 5.1 должна соответствовать информации указанных далее разделов для облегчения навигации и оценки представленных данных



№ п/п	НАИМЕНОВАНИЕ ДОКУМЕНТОВ
МОДУЛЬ 5. ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	
5.1.	Содержание модуля 5
5.2.	Перечень всех клинических исследований (испытаний) в виде таблиц
5.3.	Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)
5.3.1.	Отчеты о биофармацевтических исследованиях
5.3.7.	Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов
5.4.	Копии использованных литературных источников



- Каждая папка это около 2000 страниц
- Материалы отчетов не сгруппированы по папкам
- В одном файле находится отчет и начало другого отчета, продолжение его в совершенно другом файле



5.1. Содержание модуля 5

МОДУЛЬ 5. ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

- 5.1. Содержание модуля 5
- 5.2. Перечень всех клинических исследований (испытаний) в виде таблиц
- 5.3. Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)
 - 5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях
 - 5.3.2. Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека
 - 5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека
 - 5.3.4. Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека
 - 5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности
 - 5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения
 - 5.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов
- 5.4. Копии использованных литературных источников

- [-] Модуль 5 (КИ)
 - [-] 5.1. Содержание модуля 5
 - [-] Документ №7754627
 - [-] 5.1. Содержание (16.11.2020)
 - [-] 5.2. Перечень всех КИ
 - [-] Документ №7754628
 - [-] 5.2. Таблица с перечнем клинических исследований (16.11.2020)
 - [-] 5.3. Отчеты о КИ
 - [-] 5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях
 - [-] 5.3.1.1. Отчет об исследовании биодоступности
 - [-] Документ №7754629
 - [-] 5.3.1.1. Отчеты об исследованиях биодоступности (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Отчет об исследовании биоэквивалентности
 - [-] Документ №7754631
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.1.1 Протокол и поправки к нему (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.1.2 Образец ИРК (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.1.3 Выписка из протокола ЛЭК и образец ИЛД (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.1.4 Перечень и характеристики исследователей (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.1.9 Документирование статистических методов (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.1.13 Информация о ЛП_Сертификаты анализа (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.2.6 Индивидуальные и средние фармакокинетические профили (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.2.8 Перечень индивидуальных данных по параметрам оценки безоп (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.2.9 Сводные данные по параметрам оценки безопасности (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.4.1 Хроматограммы добровольцев (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.5 Отчет о валидации аналитической методики (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.6 Калибровочные кривые (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Приложение 7.7 Приложение 3 к Аналитич отчету (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. результаты СТКР действующего в-ва_v2 (12.04.2022)
 - [-] 5.3.1.2 Lett [REDACTED] (12.04.2022)
 - [-] 5.3.1.2 обоснование выбора серии препаратов (12.04.2022)
 - [-] 5.3.1.2. Отчет об исследовании биоэквивалентности (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Отчет об исследовании биоэквивалентности финальный (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Dissolution profiles_Sophalor fct_Russia (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.2. Отчет об исследовании сравнительной биодоступности
 - [-] Документ №7754630
 - [-] 5.3.1.2. Отчет об исследовании сравнительной биодоступности (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.3. Отчет об исследовании корреляции in vitro - in vivo
 - [-] Документ №7754650
 - [-] 5.3.1.3. Отчеты об исследовании корреляции in vitro-in vivo (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.4. Описание аналитической методики для КИ
 - [-] Документ №7754652
 - [-] 5.3.1.4. Описание аналитической методики (16.11.2020)
 - [-] 5.3.1.4. Описание биоаналитической методики
 - [-] Документ №7754651
 - [-] 5.3.1.4. Описание биоаналитической методики (16.11.2020)
 - [-] 5.3.2. Фармакокинетические исследования с биоматериалом человека
 - [-] 5.3.2.1. Исследования связывания активного вещества с белками плазмы
 - [-] Документ №7754653
 - [-] 5.3.2.1. Отчет об исследовании связывания активного вещества (16.11.2020)
 - [-] 5.3.2.2. Отчет об исследовании метаболизма в печени
 - [-] Документ №7754654
 - [-] 5.3.2.2. Отчет об исследовании метаболизма в печени (16.11.2020)
 - [-] 5.3.2.3. Исследования с использованием других биоматериалов человека
 - [-] 5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

5.1. Содержание Модуля 5

МОДУЛЬ 5	ОТЧЕТЫ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ
5.1.	Содержание Модуля 5
5.2.	Табличный перечень всех клинических исследований
5.3.	Отчеты о клинических исследованиях
5.3.1	Отчеты о биофармацевтических исследованиях
5.3.1.1	Отчеты об исследованиях биодоступности
5.3.1.2	Отчеты об исследованиях сравнительной биодоступности и биоэквивалентности
5.3.1.3	Отчеты об исследованиях зависимости между данными, полученными <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
5.3.1.4	Отчеты о биоаналитических и аналитических методиках для исследований у человека
5.3.2	Отчеты об исследованиях, затрагивающих фармакокинетику, с использованием человеческих биоматериалов
5.3.2.1	Отчеты об исследованиях связи с белками плазмы
5.3.2.2	Отчеты об исследованиях печеночного метаболизма и лекарственного взаимодействия
5.3.2.3	Отчеты об исследованиях с использованием прочих биоматериалов человека
5.3.3	Отчеты о фармакокинетических (ФК) исследованиях у человека
5.3.3.1	Отчеты о ФК-исследованиях и исследованиях первичной переносимости у здоровых субъектов
5.3.3.2	Отчеты о ФК-исследованиях и исследованиях первичной переносимости у пациентов
5.3.3.3	Отчеты об исследовании внутренних факторов, влияющих на ФК
5.3.3.4	Отчеты об исследовании внешних факторов, влияющих на ФК
5.3.3.5	Отчеты об исследованиях популяционной ФК
5.3.4	Отчеты о фармакодинамических (ФД) исследованиях у человека
5.3.4.1	Отчеты о ФД и ФД/ФК-исследованиях у здоровых субъектов
5.3.4.2	Отчеты о ФД и ФД/ФК-исследованиях у пациентов
5.3.5	Отчеты об исследованиях эффективности и безопасности
5.3.5.1	Отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящиеся к заявленным показаниям
5.3.5.2	Отчеты о неконтролируемых исследованиях
5.3.5.3	Отчеты об анализе данных более чем одного исследования
5.3.5.4	Отчеты о прочих исследованиях
5.3.6	Отчеты о пострегистрационном опыте применения
5.3.7	Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов
5.4	Списки на литературу



RegLek



научный центр
экспертизы сред
медицинского пр



RegLek

- 5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях
 - 5.3.1.1. Отчет об исследовании биодоступности
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.1.2. Отчет об исследовании биоэквивалентности
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.1.2. Отчет об исследовании сравнительной биодоступности
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.1.3. Отчет об исследовании корреляции in vitro - in vivo
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.1.4. Описание аналитической методики для КИ
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.1.4. Описание биоаналитической методики
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.2. Фармакокинетические исследования с биоматериалом человека
 - 5.3.2.1. Исследования связывания активного вещества с белками плазмы
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.2.2. Отчет об исследовании метаболизма в печени
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.2.3. Исследования с использованием других биоматериалов человека
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.3. Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека
 - 5.3.3.1. Исследования фармакокинетики у здоровых добровольцев
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.3.2. Исследования фармакокинетики у пациентов
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.3.3. Влияние внутренних факторов организма на фармакокинетику
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.3.4. Влияние внешних факторов организма на фармакокинетику
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.3.4. Изучение фармакокинетического взаимодействия с другими ЛП
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.3.5. Отчет об исследовании популяционной фармакокинетики
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.4. Отчеты по исследованию фармакодинамики у человека
 - 5.3.4.1. Корреляция фармакодин. действия и эфф-ти у здоровых добровольцев
 - 5.3.4.1.1. Фармакодинам. действие, не связанное с эфф-тью у здоровых добровольцев
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.4.1.2. Исследование применения с другими ЛП
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.4.1.3. Фармакодин. вз-вие с другими ЛП у здоровых добровольцев
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.4.2. Корреляция фармакодин. действия и эфф-ти у пациентов
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности
 - 5.3.5.1. Отчет о контролируемых КИ по заявленным показаниям
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.5.1. Протокол исследования подтверждения заявленных показаний
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.5.2. Описание итоговой оценки безопасности
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.5.3. Отчет о неконтролируемых КИ
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.5.4. Отчет о других КИ
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.5.4. Отчет об анализах данных по нескольким исследованиям
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.6. Отчет о пострегистрационном опыте применения
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.7. Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов
 - 5.3.7.1. Индивидуальная регистрационная карта пациента
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.7.2. Перечень пациентов, принимавших участие в КИ
 - Документ [REDACTED]
- 5.4. Ссылка на литературный источник



- 5.1 Содержание модуля 5
- 5.2 Перечень всех клинических исследований (испытаний)
- 5.3 Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)
 - 5.3.1 Отчеты о биофармацевтических исследованиях
 - 5.3.1.1 Отчет об исследовании биодоступности
 - 5.3.1.2 Отчет об исследовании сравнительной биодоступности
 - 5.3.1.3 Отчет об исследовании корреляции *in vitro* - *in vivo*
 - 5.3.1.4 Описание аналитической методики для клинических исследований
 - 5.3.2 Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека
 - 5.3.2.1 Отчет об исследовании связывания активного вещества с белками плазмы (обоснование непредоставления информации)
 - 5.3.2.2 Отчет об исследовании метаболизма в печени и взаимодействия активного вещества (обоснование непредоставления информации)
 - 5.3.2.3 Отчет об исследовании с использованием других биоматериалов, полученных от человека (обоснование непредоставления информации)
 - 5.3.3 Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека
 - 5.3.3.1 Отчет об исследовании фармакокинетики у здоровых добровольцев и первичной переносимости (обоснование непредоставления информации)
 - 5.3.3.2 Отчет об исследовании фармакокинетики у пациентов и первичной переносимости (обоснование непредоставления информации)



Иллюстрация части содержания модуля 5.

5.3.5 Показание Z - отчеты об исследования эффективности и безопасности.

5.3.5.1 Показание Z - отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению.

5.3.5.1.1 Показание Z - плацебо-контролируемые исследования.

Исследование xx-xxx: двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование препарата А при показании Z.

Исследование уу-ууу: двойное слепое.

5.3.5.1.2 Показание Z - исследования с активным контролем.

Исследование zz-zzz: двойное слепое, активно-контролируемое исследование препарата А в сравнении с препаратом С при показании Z.

5.3.5 Показание Q - отчеты об исследования эффективности и безопасности.

5.3.5.1 Показание Q - отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению.

и т.д.



Вид исследования	Идентификационный номер исследования	Местоположение отчета об исследовании	Цель (цели) исследования	Дизайн исследования и вид контроля	Исследуемый препарат; режим дозирования; способ введения	Количество субъектов	Здоровые субъекты или диагноз	Продолжительность лечения	Статус исследования; тип отчета
------------------	--------------------------------------	---------------------------------------	--------------------------	------------------------------------	--	----------------------	-------------------------------	---------------------------	---------------------------------

Тип исследования	Номер протокола	Расположение Отчета по исследованию	Цель исследования	Дизайн исследования и тип контроля	Тестовый препарат; режим дозирования; способ применения.	Количество участников	Здоровые добровольцы или диагноз пациентов	Длительность лечения	Статус исследования; тип отчета
------------------	-----------------	-------------------------------------	-------------------	------------------------------------	--	-----------------------	--	----------------------	---------------------------------

№	Название исследования	Срок проведения	Место проведения	Количество пациентов	Результаты
---	-----------------------	-----------------	------------------	----------------------	------------



5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях

Отчеты об исследовании биодоступности, сравнительной биодоступности, биоэквивалентности, корреляции *in vitro* - *in vivo* и описание биоаналитических и аналитических методик.

Биовейвер - отчет о проведении исследований *in vitro*.

5.3.2. Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека.

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.

Отчеты об исследовании связывания активного вещества 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:

абсорбция (с указанием скорости и степени);

распределение;

метаболизм;

выведение.

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 является достаточным обоснованием наличия какого-либо определенного терапевтического эффекта;

б) если лекарственный препарат применяется вместе с другими лекарственными препаратами, необходимо представить описание исследования их одновременного применения.



5.3.5. Отчеты об исследовании эффективности и безопасности.

5.3.5.1. Отчеты о контролируемых клинических исследованиях относительно подтверждения заявленных показаний к применению.

Должна быть представлена информация о проведенных клинических исследованиях, которые по возможности должны быть рандомизированными и контролируруемыми, и в рамках которых исследуемый лекарственный препарат сравнивается с плацебо и (или) лекарственным препаратом с доказанной терапевтической эффективностью, а использование любого другого дизайна исследования необходимо обосновать.

Протокол исследования, включенный в регистрационное досье лекарственного препарата, должен включать описание использованных статистических методов, все необходимые ключевые параметры.

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



5.3.6. Отчеты о пострегистрационном опыте применения.

Если лекарственный препарат уже зарегистрирован в других странах, в регистрационное досье лекарственного препарата необходимо включить 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.

Также к регистрационному досье прилагаются данные лабораторных и инструментальных методов исследования, статистической обработки результатов клинических исследований.



Клинические исследования лекарственных препаратов проводятся в соответствии с требованиями [правил](#) надлежащей клинической практики Союза, утверждаемых Комиссией.

Клинические исследования лекарственных препаратов, проведенные в государствах, **не являющихся членами Союза**, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о клиническом исследовании в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики, эквивалентными требованиям Союза (или не ниже), а также принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования".

Исследования биоэквивалентности, проведенные за пределами территории Союза, должны соответствовать настоящим Правилам и другим актам, входящим в право Союза, в сфере обращения лекарственных средств (Решение 85)



36. При регистрации лекарственного препарата отчеты о проведенных клинических исследованиях, включенные в состав модуля 5 его регистрационного досье, рассматриваются в процессе экспертизы при соблюдении одного из следующих условий:

- клинические исследования проведены частично или полностью на территориях стран региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) до 1 января 2016 г. (*по дате последнего визита последнего пациента*), на основании которых лекарственный препарат зарегистрирован на территориях стран региона ICH;
- клинические исследования проведены в соответствии с законодательством государств-членов и на их территории до 1 января 2016 г. (*по дате последнего визита последнего пациента (добровольца)*) или продолжались проводиться по состоянию на 1 января 2016 г. (*при завершеном наборе пациентов (добровольцев)* в исследование);



- клинические исследования, инициированные после 1 января 2016 г., проведены в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право Союза, при этом как минимум одно из клинических исследований проведено полностью или частично (в отношении данных, полученных от субъектов исследования) на территории Союза.
- если требования, указанные во [втором - четвертом абзацах](#) настоящего пункта, не выполняются, до подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата заявитель проводит клинические исследования (**как минимум одно** исследование по усмотрению заявителя и по согласованию с уполномоченным органом) **полностью или частично на территории Союза** или при проведении экспертизы регистрационного досье по решению уполномоченного органа назначается внеплановая инспекция одного из клинических центров, в которых проводилось клиническое исследование.
- положения настоящего пункта не применяются в отношении орфанных лекарственных препаратов.



ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

**ТРЕБОВАНИЯ
к структуре и содержанию отчета
о клиническом исследовании**

I. Общие положения

Настоящий документ разработан с учетом требований руководства Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения ICH Harmonised Tripartite Guideline «Structure and Content of Clinical Study Reports (E3)» (версия 4, 1995).



Оформление и содержание отчетов КИ / Структура



1. Титульная страница
2. Синописис (краткое описание клинического исследования)
3. Содержание отчета
4. Перечень сокращений и определения терминов
5. Этические вопросы
6. Исследователи и административная структура исследования
7. Введение
8. Цель и задачи исследования
9. План исследования (общий дизайн и план-описание исследования, выбор изучаемой популяции, лечение/описание препаратов исследования, статистические методы и т.д.)
10. Информация о субъектах исследования
11. Оценка эффективности
12. Оценка безопасности
13. Обсуждение и общее заключение
14. Таблицы, рисунки, графики, на которые даны ссылки, но которые не вошли в текст отчета
15. Список литературы
16. Приложения



Оформление и содержание отчетов КИ / Приложения



- протокол;
- образцы индивидуальных регистрационных карт;
- информацию, связанную с исследователями;
- информацию, связанную с исследуемым препаратом (экспериментальным препаратом), включая препараты сравнения (контрольные препараты);
- техническую статистическую документацию;
- соответствующие публикации;
- перечни данных по пациентам;
- такие технические статистические данные, как выводы, промежуточные расчеты, анализы и заключения на основе компьютерных данных



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Оформление и содержание отчетов КИ



РегЛек

ПРИЛОЖЕНИЕ № 9
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к разделу 11.4.2 «статистические (аналитические) вопросы»
отчета о клиническом исследовании и
приложения 16.1.9 к отчету о клиническом исследовании



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Оформление и содержание отчетов КИ



RegLek



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ СОВЕТ

Р Е Ш Е Н И Е

«03» ноября 2016 г.

№ 85

г. Астана

**Об утверждении Правил проведения исследований
биоэквивалентности лекарственных препаратов
в рамках Евразийского экономического союза**



ПРИЛОЖЕНИЕ № 7
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к содержанию отчета о проведении исследования
биоэквивалентности и аналитического отчета о проведении
теста сравнительной кинетики растворения in vitro



- сведения об исследователе (с указанием его рабочего места),
- организации, в которой проводились исследования,
- сроке проведения исследований
- сертификаты аудитов
- подтверждение выбора референтного препарата (или в отдельном официальном письме)
- рекомендация Экспертного комитета по ЛС по выбору референтного препарата (при наличии)
- сертификаты анализа серии референтного и тестируемого препарата
- официальное письмо, подтверждающее соответствие количественного состава и производства исследуемого препарата регистрируемому



- торговое наименование;
- дозировка;
- лекарственная форма;
- держатель регистрационного удостоверения;
- дата регистрации;
- номер регистрационного удостоверения;
- государство-член, на территории которого зарегистрирован референтный препарат;
- номер серии;
- наименование производителя;
- срок годности;
- страна приобретения



- наименование
- состав
- размер серии
- дату производства
- дату окончания срока годности (по возможности)



К отчету по проведенному исследованию необходимо приложить



- данные лабораторных и инструментальных методов исследования,
- данные статистической обработки результатов клинических исследований
- отчет о валидации
- аналитический отчет
- отчет о фармакокинетике (данные о концентрации)



Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком // The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH);

- ICH E3 Guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports. Step 5, July 1996
- ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice. Step 4, 10 June 1996
- ICH E9 Guideline: Statistical Principles for Clinical Trials. Step 4, 5 February 1998

Европейское медицинское агентство // European Medicines Agency (EMA)

- CPMP/EWP/2747/00 Note for Guidance on Coordinating Investigator Signature of Clinical Study Reports. 18 October 2001.
- CPMP/EWP/2998/03 Note for Guidance on the Inclusion of Appendices to Clinical Study Reports in Marketing Authorisation Applications. 23 June 2004.
 - EMA/240810/2013 European Medicines Agency Policy on Publication of Clinical Data for Medicinal Products for Human Use. Policy/0070. 2 October 2014.
 - EMA/357536/2014 Questions and Answers on the European Medicines Agency Policy on Publication of Clinical Data for Medicinal Products for Human Use. 8 June 2015.
 - EMA/90915/2016 External guidance on the implementation of the European Medicines Agency policy on the publication of clinical data for medicinal products for human use. 11 April 2017

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США // Food and Drug Administration (FDA)

Guidance for Industry: Submission of Abbreviated Reports and Synopses in Support of Marketing Applications. August 1999



- Руководство по общим вопросам клинических исследований /Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. №11
- Руководство по подбору дозы лекарственных препаратов/Рекомендация Коллегии ЕЭК от 12 марта 2019 г. №8
- Руководство по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов/Рекомендация Коллегии ЕЭК от 2 сентября 2019 г. №25
- Руководство **по выбору неисследуемых лекарственных** препаратов с целью проведения клинических исследований лекарственных препаратов/Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17 декабря 2019 г. №42
 - Руководство по подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов **для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы** у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых/Рекомендация Коллегии ЕЭК от 14 января 2020 г. №1
 - Руководство по фармакокинетическому и клиническому изучению биоэквивалентности **липосомальных** лекарственных препаратов для внутривенного введения/Решение Коллегии ЕЭК от 15 сентября 2020 №111
 - Приложение N 9 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕЭК/ Требования к проведению фармакокинетического и клинического исследований **биоэквивалентности кортикостероидных** лекарственных препаратов для местного применения
 - Приложение N 10 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕЭК/ Требования к проведению фармакокинетического и клинического изучения биоэквивалентности лекарственных препаратов с **модифицированным высвобождением**



Представлен препарат X, который является **новой дозировкой** уже **зарегистрированного** на территории ЕАЭС оригинального препарата N.

- ✓ В регистрационном досье указан **тип** препарат – оригинальный, что не соответствует требованиям п.19 Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78
- ✓ При этом, в представленном Экспертном отчете страны-производителя указан иной тип препарата – воспроизведенный (разногласие)
- ✓ В клиническом исследовании **не обоснован** выбор препарата сравнения
- ✓ **Не обоснована клиническая значимость** изучаемой дозировки, в том числе выбранный **дизайн** не меньшей эффективности не позволяет подтвердить ее клиническую значимость
- ✓ В представленном **отчете** по клиническому исследованию **не подтверждена основная статистическая гипотеза клинического исследования**
- ✓ В представленном отчете **отсутствуют итоговые таблицы**, характеризующие основные статистические параметры исследования



Запрос дополнительной информации



Письмо о невозможности
предоставить ответ



На регистрацию представлен лекарственный препарат X, тип препарата – **гибридный** (указан верно). Активное вещество (фармацевтическая субстанция) XXX не считается новым, однако в Российской Федерации препараты XXX **не зарегистрированы**.
Представлены отчеты по проведенным клиническим исследованиям.
Для регистрации препарата X были проведены сравнительные исследования фармакокинетики, биодоступности и биоэквивалентности, с **оригинальным** препаратом (**не зарегистрирован на территории РФ**).



- Необходимо предоставить расширенные сведения о результатах клинических исследований **оригинального** препарата
- Необходимо подробное расширенное обоснование сопоставимости профиля эффективности заявленного препарата с оригинальным препаратом, учитывая представленные результаты исследований в ходе которых **не была достигнута эквивалентность по Стах** заявленной лекарственной формы препарата.



Досье на гибридный лекарственный препарат [REDACTED], [REDACTED] подготовлено в соответствии с Приложением № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках ЕАЭС, однако информация представлена не в полном объеме.
Оценить достаточность представленных данных невозможно, т.к. имеются замечания к представленным данным результатов клинических исследований: в материалах досье должны быть расширенные сведения о [REDACTED] в том числе о результатах клинических исследований оригинального препарата [REDACTED]. Также необходимо подробное расширенное обоснование сопоставимости профиля эффективности заявленного препарата с оригинальным препаратом, учитывая представленные результаты исследований в ходе которых не была достигнута эквивалентность по Стах заявленной лекарственной формы препарата.



- [-] 5.1. Содержание модуля 5
 - [-] Документ №7561014
 - [-] 5.1. Содержание модуль 5 (19.06.2020)
- [-] 5.2. Перечень всех КИ
 - [-] Документ №7561015
 - [-] Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях_ [REDACTED] (16.07.2020)



- Выбрана неверная папка
- Представленное содержание не соответствует содержанию Модуля, что затрудняет поиск информации
- Не соблюдена программа клинической разработки препарата, например, для препаратов с модифицированным высвобождением представлено только одно исследование биоэквивалентности; для гибридного препарата не подтверждена целесообразность разработки.
- Отсутствие соответствующих приложений не позволяет оценить состоятельность используемых методик, в том числе статистической обработки данных исследований.
- Результаты ТСКР (предоставляются по запросу).



РегЛек

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения