



ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России



PerLek

Общие подходы к формированию  
клинических разделов модуля 2  
(2.5 Обзор клинических данных,  
2.7 Резюме клинических исследований)  
при регистрации лекарственных препаратов

Губенко Анна Игоревна,  
заместитель директора ЦЭК ГЛС  
24.04.2023 г.

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



## Общий технический документ (ОТД)

**ОТД** - международно признанный формат представления регистрационного досье, подаваемого в уполномоченные органы.

**Общий формат ОТД** согласован всеми государствами - членами ЕАЭС.

- **Сокращает** время и ресурсы, затрачиваемые на составление регистрационных досье на ЛП, и
- **облегчает** электронное представление документов в формате общего технического документа.
- **Упрощаются** регуляторная экспертиза и взаимодействие с заявителем.
- **Облегчается** обмен регуляторной информацией между уполномоченными органами государств-членов.

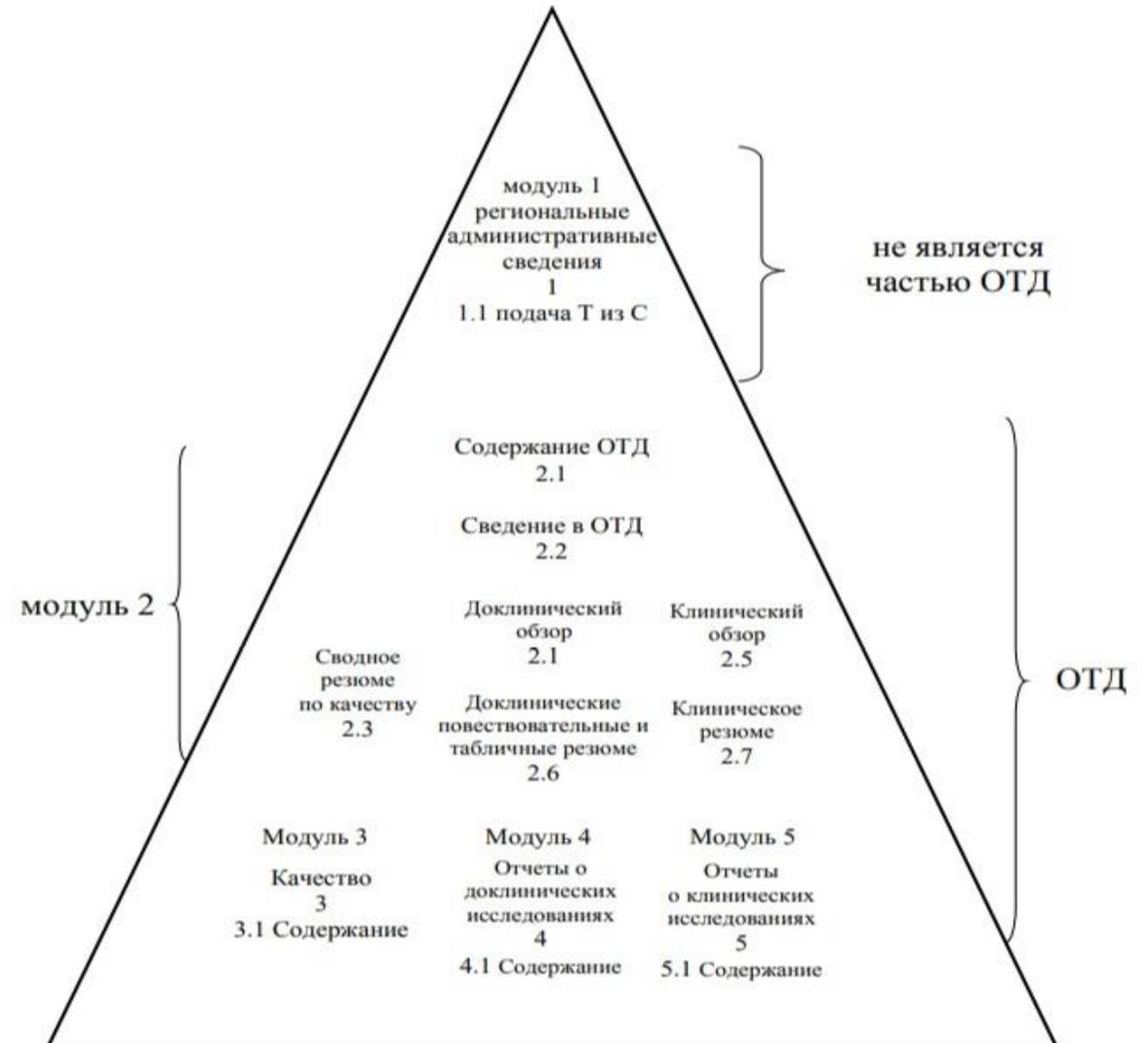


## Общий технический документ (ОТД)

ОТД состоит из 5 модулей.

Модуль 1 специфичен для государств-членов.

Модули 2 - 5 являются общими для всех регионов.





## Модуль 2. Резюме общего технического документа

В данном модуле приводятся резюме

**химической и биологической документации, доклинических и клинических исследований,** представленных в модулях 3 - 5 регистрационного досье лекарственного препарата и заключениях специалистов, подготовивших резюме по качеству, доклиническим и клиническим исследованиям.

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

*Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)*



## Модуль 2. Резюме общего технического документа

### Важность Модуля 2 для эксперта

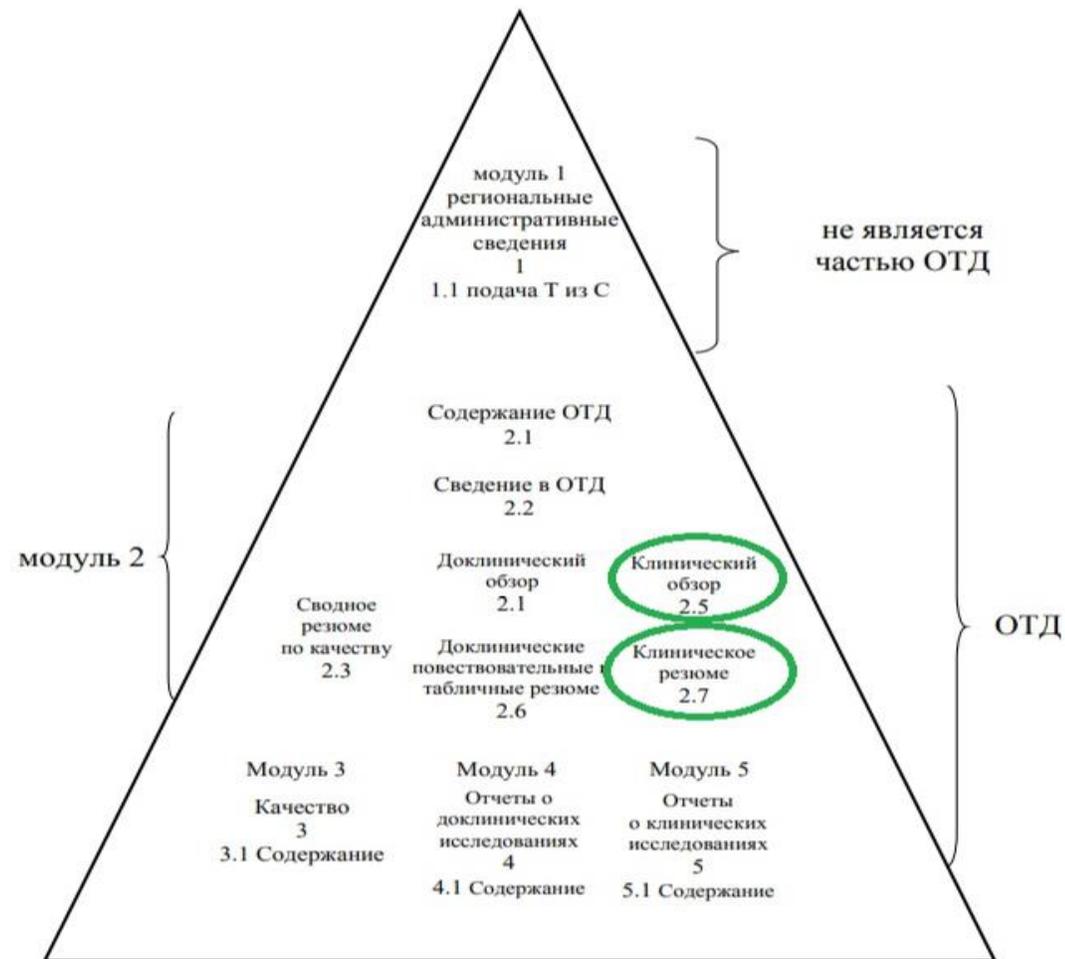
- источник обобщенных, систематизированных данных ОТД.
- содействует эксперту в ознакомлении с содержимым досье.
- содержит критический анализ как литературных данных, так и данных, представленных в модулях 3, 4 и 5.
- используется в качестве обобщенных данных экспертами, проводящими экспертизу различных разделов регистрационного досье.
- в обязательном порядке представляется на русском языке или с переводом на русский язык.



## Модуль 2. Резюме общего технического документа

### Содержание

- 2.1. Содержание модулей 2 – 5
- 2.2. Введение в ОТД
- 2.3. Общее резюме по качеству
- 2.4. Обзор доклинических данных
- 2.5. Обзор клинических данных**
- 2.6. Резюме по доклиническим исследованиям
  - 2.6.1. Введение
  - 2.6.2. Резюме фармакологических данных в текстовом формате
  - 2.6.3. Резюме фармакологических данных в виде таблиц
  - 2.6.4. Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате
  - 2.6.5. Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц
  - 2.6.6. Резюме токсикологических исследований в текстовом формате
  - 2.6.7. Резюме токсикологических исследований в виде таблиц
- 2.7. Резюме клинических исследований**
  - 2.7.1. Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов
  - 2.7.2. Резюме исследований по клинической фармакологии
  - 2.7.3. Резюме по клинической эффективности
  - 2.7.4. Резюме по клинической безопасности
  - 2.7.5. Копии использованных литературных источников
  - 2.7.6. Краткий обзор индивидуальных исследований



Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Приложения № 1, № 4  
(Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)



## Требования к документам и данным регистрационного досье

Требования к документам и данным регистрационного досье в формате общего технического документа, представляемого на регистрацию лекарственного препарата, установлены **приложениями № 1-5 Правил** регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

Приложение № 1. Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа).

Приложение № 2. Формы заявлений о регистрации, перерегистрации лекарственного препарата, приведении в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза и внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

Приложение № 3. Указания по составлению нормативного документа по качеству, сопровождающего заявление на регистрацию лекарственного препарата.

Приложение № 4. Требования к формату и расположению документов регистрационного досье лекарственного препарата в формате общего технического документа (ОТД).

Приложение № 5. Структура общего технического документа для регистрации лекарственных препаратов медицинского назначения.

*Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения  
(Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)*



## Приложение № 1. Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)

1. **Общие требования** к модулям регистрационного досье,  
сопровождающим заявление на регистрацию лекарственного препарата

...

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

(в.т.ч. к разделам

**2.5. Обзор клинических данных и**

**2.7. Резюме клинических исследований)**

*Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения  
(Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)*



# Приложение № 1. Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)

## Специальные требования

### II. Специальные требования к модулям регистрационного досье лекарственного препарата.

6. Требования к документам регистрационного досье воспроизведенных лекарственных препаратов.
7. Требования к документам регистрационного досье гибридного лекарственного препарата.
8. Требования к документам регистрационного досье лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением.
9. Требования к регистрационному досье комбинированных лекарственных препаратов.
10. Требования к регистрационному досье биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата.
11. Регистрационное досье для заявлений на регистрацию в исключительных случаях.

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

12. Биологические лекарственные препараты.
13. Радиофармацевтические препараты и прекурсоры.
14. Гомеопатические лекарственные препараты.
15. Лекарственный растительный препарат.
16. Орфанные препараты (препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний).

### IV. Высокотехнологические лекарственные препараты.

*Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)*



## Полезные документы

Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in **ICH Efficacy - M4E(R2)**  
Current Step 4 version dated 15 June 2016

**M4E (R2)** - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – **Efficacy** 15 July 2016  
**EMA**





# ICH guideline M4E(R2)

## Table of contents

<b>Module 2: common technical document summaries.....</b>	<b>5</b>
2.5 Clinical overview .....	5
Preamble .....	5
Table of contents .....	6
Detailed discussion of content of the clinical overview sections .....	6
2.5.1 Product development rationale .....	6
2.5.2 Overview of biopharmaceutics.....	7
2.5.3 Overview of clinical pharmacology .....	7
2.5.4 Overview of efficacy.....	7
2.5.5 Overview of safety.....	8
2.5.6 Benefits and risks conclusions .....	9
2.5.7 Literature references.....	14
2.7 Clinical summary.....	15
Preamble .....	15
Table of Contents.....	15
Detailed guidance on sections of the clinical summary .....	16
2.7.1 Summary of biopharmaceutic Studies and associated analytical methods .....	16
2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies.....	17
2.7.3 Summary of clinical efficacy.....	20
2.7.4 Summary of clinical safety.....	24
2.7.5 Literature references.....	34
2.7.6 Synopses of individual studies.....	34
<b>Module 5: clinical study reports.....</b>	<b>46</b>
Preamble .....	46
Detailed organisation of clinical study reports and related information in module 5.....	46
5.1 Table of contents of module 5.....	46
5.2 Tabular listing of all clinical studies.....	47
5.3 Clinical study reports .....	47
5.3.1 Reports of biopharmaceutic studies.....	47
5.3.2 Reports of studies pertinent to pharmacokinetics using human biomaterials.....	48
5.3.4 Reports of human pharmacodynamic (PD) studies .....	50
5.3.5 Reports of efficacy and safety studies .....	51
5.3.6 Reports of post-marketing experience .....	52
5.3.7 Case report forms and individual patient listings.....	52
5.4 Literature references .....	52



## Полезные документы

**Проект Руководства по составлению (формированию) документов регистрационного досье (в формате общего технического документа)**

Цель - разъяснение требований Приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

**Volume 2B Notice to Applicants**  
Medicinal products for human use  
**(Рекомендации для заявителей)**  
Presentation and format of the dossier  
Common Technical Document (CTD),  
European Commission





## **Следует помнить, что**

все представленные документы не предъявляют требований к исследованиям, а описывают надлежащую организацию информации, включаемой в регистрационное досье.



## 2.5. Обзор клинических данных

**Обзор клинических данных** предназначен для предоставления **критического анализа** клинических данных в ОТД.

- необходимо ссылаться на данные, содержащиеся в резюме клинических исследований, отчетах о клинических исследованиях и других значимых отчетах, однако **прежде всего он должен содержать выводы** по полученным данным и **оценку значимости** этих данных, а не повторять их.
- предназначен для использования регуляторными органами при экспертизе клинических разделов регистрационного досье.
- используется в качестве обобщенных клинических данных экспертами, проводящими экспертизу других разделов регистрационного досье.



## В Обзоре клинических данных (2.5) следует (1)

- **описать и разъяснить** общий подход к клинической разработке ЛП, включая важные решения относительно дизайна исследований;
- **оценить** качество дизайна и проведения исследований, а также **дать заключение о соответствии требованиям GCP;**
- **представить краткий обзор клинических данных**, включая важные ограничения (например, отсутствие сравнительных исследований с особо значимым ЛП сравнения или отсутствие сведений об определенных группах пациентов, необходимых конечных точках или о применении в составе комбинированной терапии);



## В Обзоре клинических данных (2.5) следует (2)

- **дать оценку пользы и рисков** на основании результатов соответствующих КИ, **включая пояснение, каким образом данные об эффективности и безопасности обосновывают предложенную дозу и показание к применению**, а также оценку того, как сведения о назначении препарата и другие подходы будут способствовать повышению пользы и снижению рисков;
- **рассмотреть** проблемные вопросы, касающиеся эффективности и безопасности, возникшие в ходе разработки, и способы их оценки и решения;
- **рассмотреть нерешенные проблемы, объяснить**, почему их нельзя рассматривать в качестве препятствий для регистрации ЛП, а также описать пути их решения;
- **объяснить**, на чем основаны важная или необычная информация о назначении ЛП.



## 2.5. Обзор клинических данных

### Содержание

### 2.5. Обзор клинических данных

Содержание

Список сокращений

2.5.1. Обоснование разработки лекарственного препарата

2.5.2. Обзор биофармацевтических данных/свойств

2.5.3. Обзор клинической фармакологии  
(фармакокинетика, фармакодинамика)

2.5.4. Обзор данных по эффективности

2.5.5. Обзор данных по безопасности

2.5.6. Выводы о соотношении пользы и риска

(заболевание или состояние, имеющиеся методы терапии; польза; риски; оценка пользы и риска)

2.5.7. Список литературы

Приложения



## 2.5. Обзор клинических данных

### 2.5.1 Обоснование разработки лекарственного препарата

При описании оснований разработки ЛП следует:

- определить фармакологический класс ЛП;
- описать заболевание/состояние, на профилактику, лечение или диагностику (целевое показание) которых направлен ЛП;
- включить краткий обзор основных методов лечения, в настоящее время используемых у целевой популяции;
- кратко обобщить научные предпосылки проведения исследований ЛП по показанию(ям), которое(ые) изучалось(ись);
- кратко описать программу клинической разработки ЛП, включая проводимые и запланированные КИ, **а также представить обоснование решения о подаче заявления о регистрации на текущем этапе программы.** Кратко описать план использования результатов КИ, в том числе с учетом п. 36 Правил;
- описать и объяснить соответствие или несоответствие дизайна, проведения и анализа результатов КИ актуальным требованиям. Следует приводить ссылки на соответствующие литературные источники. Необходимо указать на регламентирующие документы и наличие научного консультирования с указанием, как выполнялись полученные рекомендации. Необходимо ссылаться на официальные документы (например, руководства ЕЭК, письма уполномоченных органов), включая при этом копии документов в раздел 5.4. Модуля 5.



## 2.5. Обзор клинических данных

Клинический обзор должен быть относительно кратким документом **(около 30 страниц)**.

Однако его объем будет зависеть от величины досье.

В целях обеспечения лаконичности и облегчения понимания в тексте рекомендуется использовать графики и краткие таблицы.

В разделе не следует копировать данные, полностью представленные в каком-либо другом разделе, на более подробные данные, представленные в резюме клинических исследований (2.7) или Модуле 5, рекомендуется делать перекрестные ссылки.



## 2.7. Резюме клинических исследований

Необходимо представить подробное (с приведением **фактических данных**) резюме клинической информации по изучению ЛП, **включенного в модуль 5.**

Резюме должно включать результаты

- всех биофармацевтических исследований,
- исследований по клинической фармакологии,
- а также исследований по клинической эффективности и безопасности.

Необходимо представить краткий обзор индивидуальных исследований.

Клиническая информация в виде резюме должна представляться в определенной последовательности частей (с перечнем использованных научных источников).

*Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Приложение № 1  
(Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)*



## 2.7. Резюме клинических исследований Содержание

2.7.1. Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов

2.7.2. Резюме исследований по клинической фармакологии

2.7.3. Резюме по клинической эффективности

2.7.4. Резюме по клинической безопасности

2.7.5. Копия использованных литературных источников

2.7.6. Краткий обзор индивидуальных исследований

*Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Приложение № 1  
(Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)*



## 2.7. Резюме клинических исследований

### 2.7.3. Резюме по клинической эффективности

Для каждого показания к применению необходимо предусмотреть отдельный раздел 2.7.3.

Тесно связанные показания допускается рассматривать вместе.

- используется повествовательное описание и табличные данные;
- повествовательное описание должно быть кратким (похожим на резюме журнальной статьи) и содержать основные характеристики дизайна и важнейшие результаты;
- допускается использовать повествовательные описания, взятые из синопсисов отчетов о КИ. В повествовательное описание необходимо включить ссылки на полные отчеты каждого КИ.



## 2.7. Резюме клинических исследований

В зависимости от количества имеющихся сведений объем клинического резюме может значительно варьировать, но предполагается, что он будет, как правило, составлять **50–400 страниц** (за исключением прилагаемых таблиц).



## Клинические разделы досье Общие рекомендации

- Представить результаты всех КИ  
*(как с положительным, так и отрицательным результатом).*
- Обозначить основные и вспомогательные КИ
- Указать статус КИ *(завершено, продолжается и др.)*
- Представить информацию или обоснование ее отсутствия по особым группам населения/пациентов:
  - с нарушением функции почек, с нарушением функции печени, различной расы, различного пола, пожилые, дети *(ФК исследования);*
  - с нарушением функции почек, с нарушением функции печени, пожилые, дети и др. *(клинические исследования).*
- Представить обоснования отсутствия каких-либо КИ *(все «не применимо» должны быть обоснованы).*



## Научные публикации (библиографические ссылки)

- представленные ссылки должны позволять четко идентифицировать каждую публикацию;
- научные публикации должны обладать достаточным качеством (если исследования существуют только в форме публикаций);
- все научные публикации (библиографические ссылки) должны быть отражены в списке литературы;
- в случае использования библиографических ссылок, частично или полностью заменяющих собой данные КИ, должно быть представлено обоснование;
- копии всех литературных источников, цитируемых в Обзоре клинических данных, *представить в разделе 5.4 модуля 5;*
- копии важных источников, цитируемых в Резюме клинических исследований или в отдельных отчетах, предоставленных в разделе 5.3. модуля 5, *представить в разделе 5.4 модуля 5;*
- все непредоставленные источники должны быть доступны по запросу.



Данные досье ↔ ОХЛП

Данные досье должны подтверждать информацию, указанную в ОХЛП. Формулировки, представленные в ОХЛП, должны совпадать с формулировками в досье.

Будет оцениваться: характер изложения информации, пригодность использования предлагаемых формулировок и сведений, достаточность информации.

В случае отсутствия (в досье) информации по особым группам (почечная (печеночная) недостаточность, дети, пожилые люди и др.) будет оцениваться достаточность/необходимость информации по заявленным ограничениям, мерам предосторожности, коррекции дозы.



## Информация в ОХЛП Полезные источники

- Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения *(Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88)*
- The Summary of product Characteristics Advisory Group (SmPC AG)  
(Консультативная группа по SmPC (EMA))
  - Training presentations (обучающие презентации)
  - Guidance for assessors (руководство для экспертов)
  - Scientific guidelines with SmPC recommendations  
(научные руководства с рекомендациями по составлению ОХЛП)



# Scientific guidelines with SmPC recommendations, EMA 2020



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 June 2020  
EMA/813125/2012 rev. 6

## Scientific guidelines with SmPC recommendations

Table of contents

<b>Table of contents</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Clinical efficacy and safety</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Quality and biological</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Non-clinical</b> .....	<b>5</b>

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/scientific-guidelines-summary-product-characteristics-recommendations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/scientific-guidelines-summary-product-characteristics-recommendations_en.pdf)



## Полезная информация Клинические разделы досье Рекомендации по представлению сведений

- **Правила** регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения  
*Утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78*
- Revision of M4E guideline on enhancing the format and structure of benefit-risk information in **ICH Efficacy - M4E(R2)** Current Step 4 version dated 15 June 2016
- **M4E (R2)** - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – **Efficacy** 15 July 2016 **EMA**
- **Проект** Руководства по составлению (формированию) документов регистрационного досье (в формате общего технического документа) ЕЭК
- Volume 2B **Notice to Applicants** Medicinal products for human use. Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD), European Commission
- Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in **Module 2.7.1**



## Типичные ошибки (зарубежные компании) Разделы 2.5, 2.7

- информация разделов 2.5 и 2.7 представлена на английском языке

### **Помнить,**

- что информация разделов 2.5 и 2.7 должна быть представлена на русском языке или с переводом на русский язык

*Подробная информация о том, на каком языке должны быть представлены документы регистрационного досье изложена в Приложении № 4 к Правилам в Примечании.*

*(«Требования к формату и расположению документов регистрационного досье лекарственного препарата в формате общего технического документа (ОТД)»)*

- если в разделах 2.5 и 2.7 планируется представлять информацию и на русском, и на английском языке, рекомендуется представлять информацию отдельными файлами сначала на русском, а потом на английском языке.



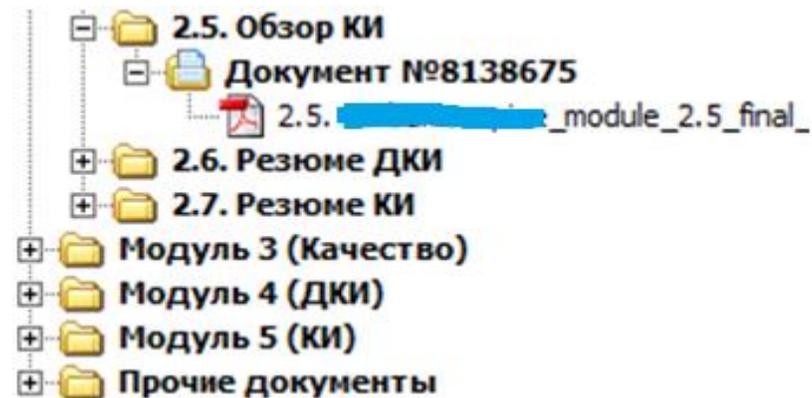
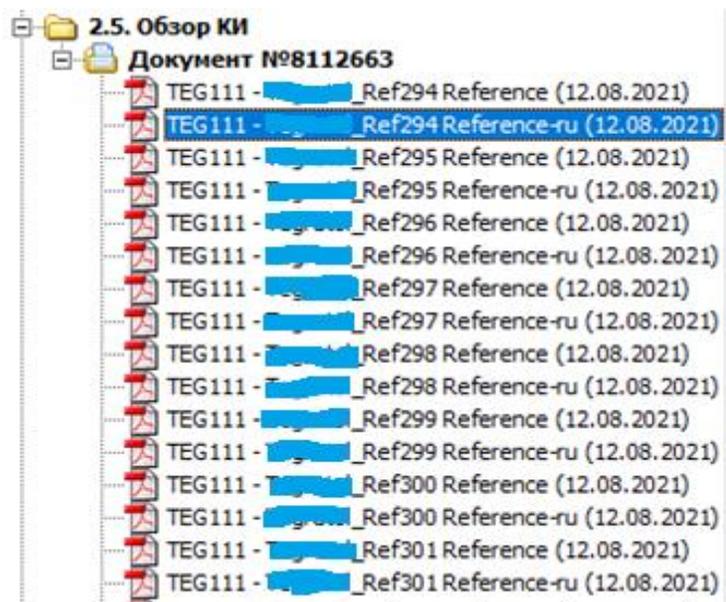
## Типичные ошибки (зарубежные компании) Разделы 2.5, 2.7

- в разделе 2.5 встречаются ссылки на нормативно-правовые документы ЕМА вместо НПА ЕЭК (представлен не до конца адаптированный перевод документа)
- неактуальные данные
  - представляются переводы разделов 2.5, 2.7, которые подавались, например, в ЕМА при первичной подаче документов. Но на момент подачи в ЕАЭС они уже устарели и не содержат всей необходимой информации. Например, видим, что представленная в досье ОХЛП содержит актуальную информацию по КИ, которая отсутствует в разделах 2.5, 2.7 и в модуле 5 (для оригинального ЛП)
  - устаревшие обзоры для воспроизведенных ЛП (например, обзор датирован 2001 годом).  
Следует помнить, что для воспроизведенных, гибридных препаратов в разделе 2.5 предусмотрено обновление литературных публикаций об активном веществе данного ЛП  
(Часть II. Специальные требования к модулям регистрационного досье Приложения № 1 к Правилам)



## Типичные ошибки (зарубежные компании) Раздел 2.5

Раздел 2.5 не должен состоять из нескольких документов. Это один документ – **Обзор клинических данных.**





## Типичные ошибки (отечественные компании) Разделы 2.5, 2.7

- Не вся информация модуля 5 отражена в разделе 2.7 и, соответственно, в разделе 2.5 модуля 2.  
2.5 ← 2.7 ← 5
- Раздел 2.5 не содержит информации о результатах собственных исследований (если они есть).  
Следует помнить, что 2.5 это не только литературные данные!
- Неправильное наполнение раздела 2.5. Представлен обзор клинических данных (2.5), содержащий только информацию из ОХЛП, а также копии нескольких литературных статей
- По тексту документа (2.5) не расставлены ссылки на все цитируемые источники из списка литературы.
- Представленная информация противоречит информации других разделов досье  
«для данного препарата... исследования БЭ не проводились» (раздел 2.5)  
(исследования БЭ проведены, представлены в Модуле 5)  
«планируется проведение клинических исследований...» (раздел 2.5)  
(КИ уже проведены, представлены в Модуле 5)
- В разделе 2.7. (2.7.1) не представлены резюме проведенных ТСКР
- В разделе 2.7 (2.7.1) не представлено резюме отчета по биокейверу (БКС) и обоснование возможности применения биокейвера (БКС)



РегЛек

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



**ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России**