

## **Оценка достаточности данных, представленных в регистрационном досье на лекарственные препараты, получаемые методами рекомбинантной ДНК**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

Полнота представления данных в регистрационном досье – один из ключевых факторов, которые способствуют уменьшению числа вопросов, направляемых экспертами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – Учреждение) заявителям и позволяющим провести регистрацию или внесение изменений в оптимальные сроки. Однако часто запросы Учреждения включают сходные для разных заявителей указания о необходимости представления данных и материалов, что свидетельствует о наличии типичных ошибок, которые можно исключить.

*Раздел 3.2.S.2.3. Сведения о контроле исходных материалов, наличие документов с данными контроля исходных материалов.* В разделе должны быть представлены сертификаты производителей; внутренние спецификации; подтверждение, что качество используемых компанией исходных материалов всегда не ниже специфицируемого. Также могут быть запрошены материалы входного контроля некоторых исходных материалов.

*Сведения о клетке-хозяине, векторе, экспрессирующей конструкции.* Для полного представления сведений по данным объектам необходимо основываться на требованиях общей фармакопейной статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации [1] «Лекарственные препараты, получаемые методом рекомбинантных ДНК», в которой подробно изложен перечень необходимых для представления в учреждение характеристик.

*Разделы, содержащие сведения о контроле критичных стадий производства.* Допускается, что на момент начала регистрации у заявителя могут быть не завершены некоторые этапы валидации промышленного процесса производства [2] и могут быть представлены данные с контрольных точек опытно-промышленного производства активной фармацевтической субстанции (АФС) и лекарственного препарата (ЛП). Однако решение о регистрации или положительное решение о внесении изменений возможно только при наличии информации для промышленного масштаба производства АФС или ЛП должны присутствовать в полном объеме (количество серий, масштаб серий, площадки и др.).

*Раздел 3.2.S.7.3. Данные о стабильности.* Для АФС должны быть представлены результаты анализа не менее трех промышленных серий [1]. К типичным замечаниям по данному разделу можно отнести: предоставленные данные по стабильности не содержат данных о контроле по определенным показателям; предоставленные данные по стабильности не учитывают тех или иных изменений (изменение процесса производства, срока годности, производственной площадки и т.д.); предоставленные данные по стабильности соответствуют сроку меньшему, чем заявленный срок годности объекта контроля; предоставленные данные по стабильности не соответствуют заявленным условиям хранения объекта контроля.

*Раздел 3.2.S.4.1. Спецификация.* Спецификация и используемые методы должны соответствовать актуальным документам. Например, Решение № 89 [3] включает требование, что разработчику лекарственного препарата следует использовать постоянно разрабатывающиеся новые аналитические технологии и модификации уже существующих технологий.

*Раздел 3.2.S.4.2. «Аналитическая методика».* Согласно положениям п. 3.2. Приложения № 1 к Решению № 78 [2] в разделе должно приводиться полное и подробное описание методик испытаний.

Также один из наиболее часто задаваемых вопросов – представление первичных данных по оцениваемым показателям качества и (или) характеристикам продукта. Представляемые первичные данные должны обеспечивать полную прослеживаемость результатов и обязательно включают информацию об использованных реактивах, оборудовании, стандартных и испытуемых образцах, подробную методику приготовления всех растворов с точным указанием взятых навесок, подробные отчеты с графическими материалами по испытаниям. Если обработка результатов проводится с помощью специализированного программного обеспечения, то необходимы отчеты из него, а также данные о названии программного обеспечения и его версии. Данные по испытуемым образцам должны сопровождаться информацией об этапе жизненного цикла продукта, номерах серий, этапе разработки процесса производства (опытно-промышленный или промышленный), наличии изменений в ходе разработки процесса производства АФС или ЛП.

*Раздел 3.2.S.5. Описание стандартных образцов.* Необходимо представить данные по выбору кандидата в стандартные образцы (СО), а также программы и критерии, на основании которых проводился выбор кандидата в СО. Обязательно указание серий, которые проходили аттестацию в качестве СО, а также этапа разработки лекарственного препарата, с которого они взяты. Если серия субстанции, использованная в качестве кандидата в СО, была применена для производства ЛП для клинических испытаний (наиболее верный подход), это также необходимо отметить. Обязательны к предоставлению материалы по аттестации СО, включая первичные, обеспечивающие прослеживаемость всех данных. Должны быть представлены результаты изучения стабильности СО [1] в установленных условиях, в течение заявляемого срока годности. В качестве СО не может быть использован оригинальный лекарственный препарат.

#### **Список источников**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. XIV изд. М., 2018. <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/OFS.1.1.0013.15-Statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta.pdf>
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 23.09.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026097>
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» (с изменениями на 15 июля 2022 года). <https://docs.cntd.ru/document/456026116>