



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek

Требования к формированию Модуля 5 регистрационного досье на воспроизведенные и гибридные лекарственные препараты, типичные ошибки наполнения модуля

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

- Какие документы




- Объём информации



- Место расположения

- Решение Евразийской экономической комиссии № **78** от 03.11.2016 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № **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"




Решение Евразийской экономической комиссии №78 от 03.11.2016 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»



Приложения 1-5:

- Требования к **документам** регистрационного досье (в формате ОТД) – *Приложение №1 к Правилам*
- Требования к **формату и расположению** документов регистрационного досье лекарственного препарата в формате ОТД - *Приложение №4 к Правилам*
- **Структура** общего технического документа для регистрации лекарственных препаратов медицинского назначения - *Приложение №5 к Правилам*

- 
- #### 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



- 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 г. №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**



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Цель представления результатов клинических исследований



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, препараты с модифицированным высвобождением, гибридный...)

1.2.1 Заявление



- Тип процедуры
- Тип препарата
- Страны признания

5 МОДУЛЬ
отчеты

2.7. Резюме клинических исследований



должны быть представлены
резюме всех исследований,
расположенных в модуле 5

ОХЛП, ЛВ/ИМП

Показания
Возрастные группы, в т.ч. дети
Режим дозирования



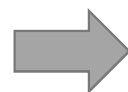


Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик)

- количественный и качественный состав действующих веществ
- лекарственная форма
- **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



- количественный и качественный состав действующих веществ
- лекарственная форма
- **биоэквивалентность** подтверждается соответствующими исследованиями **биодоступности**



Возможно полагаться на данные референтного препарата

Нет необходимости предоставлять дополнительные клинические исследования, достаточно подтверждения биоэквивалентности



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



Нет необходимости представления отчётов 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)



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

Возможно частично полагаться на референтный препарат + потребуются результаты собственных клинических исследований

Характеристика лекарственных препаратов или заявлений на регистрацию

Различные соли, сложные эфиры, комплексы, их производные (с одной и той же активной частью молекулы)

Требуемые дополнительные данные

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)

Могут потребоваться: исследования фармакокинетики, фармакодинамики

| | |
|--|---|
| <p>Другой способ применения или другая лекарственная форма: новый путь введения (для парентерального введения, необходимо проводить различия между внутриаириальным, 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> |

Могут потребоваться: клинические исследования безопасности и эффективности, исследования биоэквивалентности

Сверхбиодоступные препараты при сохранении интервала дозирования, но со снижением дозы, предназначенные для достижения сходной концентрации в плазме (крови)

в отдельных случаях достаточно исследований сравнительной биодоступности в соответствии с правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждаемыми Комиссией

В отдельных случаях: исследования биоэквивалентности



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

| | | ВП | ГП |
|--------|---|----|----|
| 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. | + | + | + |

Diagram illustrating the structure of the module. Two columns, labeled 'ВП' (Vertical Panel) and 'ГП' (Horizontal Panel), are shown. The 'ВП' column contains a list of items (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.) with corresponding '+' or '-' signs. The 'ГП' column contains a list of items (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.) with corresponding '+' or '-' signs. Red ovals highlight the 'ВП' and 'ГП' columns, and blue arrows point from the labels to the respective columns.



5.1 Содержание

- 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



| N 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 |

Документ N [redacted]

| | |
|---------|------------------------|
| 5.3.1.2 | report (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 21 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 22 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 23 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 5 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 6 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 2 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 1 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 3 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 4 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 7 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 8 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 9 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 10 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 11 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 12 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 13 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 14 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 15 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 16 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 17 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 18 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 19 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 20 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 1 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 2 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 3 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 4 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 5 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 6 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 7 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 8 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 9 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 10 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 11 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 12 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 13 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 14 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 15 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 16 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 17 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 18 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 19 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 20 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 21 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 22 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | report 23 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | 0 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | 00 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | 200 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | 700 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | 200 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | 700 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | 200 (11.05.2021) |
| 5.3.1.2 | 3700 (11.05.2021) |

- 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

Досье не содержит
отчетов по
клиническим
исследованиям

5.1. Содержание модуля 5

5.2 Перечень всех клинических исследований в виде таблиц

5.3 Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)

5.3.1 Отчеты о биофармацевтических исследованиях

5.3.1.1 Отчеты исследований по изучению биодоступности

5.3.1.2 Отчеты исследований по сравнительной биодоступности и биоэквивалентности

5.3.1.3 Отчеты об исследовании корреляции *in vitro* – *in vivo*

5.3.1.4 Описания биоаналитической методики

5.3.2 Отчеты о фармакокинетических исследованиях с использованием биоматериалов человека

5.3.2.1 Отчет об исследовании связывания активного вещества с белками плазмы

5.3.2.2 Отчет об исследовании метаболизма в печени и взаимодействия активного вещества

5.3.2.3 Отчет об исследовании с использованием других биоматериалов, полученных от человека

5.3.3 Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека

5.3.3.1 Отчет об исследовании фармакокинетики у здоровых добровольцев и первичной переносимости

5.3.3.2 Отчет об исследовании фармакокинетики у пациентов и первичной переносимости

5.3.3.3 Отчет о влиянии внутренних факторов организма на фармакокинетику

5.3.3.4 Отчет о влиянии внешних факторов организма на фармакокинетику

5.3.3.5 Отчет об исследовании популяционной фармакокинетики

5.3.4 Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека

5.3.4.1 Отчеты по изучению у здоровых добровольцев фармакодинамики или фармакодинамики/фармакокинетики

5.3.4.2 Отчеты по изучению у пациентов фармакодинамики или фармакодинамики/фармакокинетики

5.3.5 Отчеты об исследовании эффективности и безопасности



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. Letter (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. (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



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 |

Выбран неверный
раздел для
исследования
биоэквивалентности,
представлен только
список литературы



научный центр
экспертизы средств
медицинского пр

- 5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях
 - 5.3.1.1. Отчет об исследовании биодоступности
 - 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
 - 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
 - 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 анализе 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
 - 5.3.7.2. Перечень пациентов, принимавших участие в КИ
- 5.4. Ссылка на литературный источник



RegLec



| 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. Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях).

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.



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

- Отчет по исследованию
- Аналитический отчет
- Отчет о валидации биоаналитической методики.
- Статистический отчет
- ТСКР
- Подтверждение выбора референтного лекарственного препарата в соответствии с требованиями подраздела 6.4 раздела II Приложения № 1 к Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78
- Подтверждение выбора серии исследуемого препарата в соответствии с требованиями п. 22 Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85
- Официальное письмо, подписанное уполномоченным лицом по качеству производителя и подтверждающее, что количественный состав и производство исследуемого препарата, изученного в исследовании биоэквивалентности, идентичны количественному составу и производству лекарственного препарата, заявленного на регистрацию



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 продолжали проводиться по состоянию на 1 января 2016 г. (при завершеном наборе пациентов (добровольцев) в исследование)



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 Решения № 78 (даты проведения клинических исследований)
4. Содержание отчетов, соответствие требованиям к составлению отчетов
5. Наличие соответствующих приложений к отчетам



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Ошибки в датах исследования

140327: Работа с электронным архивом

Текущий документ

Досье ЕАЭС (версия 0000) [1099883] / Модуль 5 (КИ) / 5.3. Отчеты о КИ / 5.3.1. Отчеты о биофармацевтических исследованиях

Масштаб: По высоте Вид: По умолчанию

Печать

ОТЧЕТ О РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

| | |
|---|---|
| Версия и дата отчета | |
| Название исследования | |
| Номер исследования | |
| Версия и дата Протокола | Версия 1.5 |
| Версия и дата Брошюры | Версия 1.1 |
| Фаза разработки | Исследования биофармацевтического центра |
| Дата начала исследования | 10.08.2020 (дата инициации клинического центра) |
| Дата завершения исследования | 29.03.2020 |
| Исследовательский центр | |
| Главный исследователь | |
| Спонсор исследования | |
| Представитель Спонсора | |
| Контрастная исследовательская организация | |

Процедуры клинического исследования соответствуют Протоколу, а также Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Евразийской экономической комиссией.

Заявление о конфиденциальности

Данный документ подготовлен в соответствии с Федеральным законом РФ №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г., N 271-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 11.10.2010 г., Приказом Министерства здравоохранения РФ №200н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Национальным стандартом Российской Федерации «Надежная клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, Правилами надлежащей клинической практики Евразийского Экономического Союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

Страница 1 из 50171





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Регистрируется препарат в
лекарственной форме «спрей»,
работа ПРС, представлены данные по
лекарственной форме «раствор»

2. SYNOPSIS

| | |
|--|---|
| Name of the Sponsor/Company | [REDACTED] |
| Name of the finished product | [REDACTED] 0.15% [REDACTED] solution |
| Name of the Active Ingredients | Benzydamine hydrochloride |
| Title of the study | Placebo controlled, double-blinded, randomized clinical study on therapeutic [REDACTED] |
| Investigators | [REDACTED] |
| Study center | [REDACTED] |
| Study period | [REDACTED] |
| Phase of development | [REDACTED] |
| Objective | [REDACTED] |
| Methodology | [REDACTED] |
| Number of patients | [REDACTED] |
| Diagnosis and main criteria for inclusion | [REDACTED] |
| Active comparator | [REDACTED] |
| Duration of treatment | [REDACTED] |
| Placebo comparator | [REDACTED] |
| Criteria for evaluation: | |
| EFFICACY: | |
| Medicine's therapeutic efficacy will be evaluated with the values received from the analysis of the following indexes: | |
| 1. The gingival inflammation index - Cowell at al: | [REDACTED] |





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Процедура – Рег ПВП
Тип препарата –
воспроизведенный
(раствор)
КИ не проводились

5.1. содержание модуля 5

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

5.3.5. отчеты об исследовании эффективности и безопасности

Досье ЕАЭС (в [REDACTED])

- Модуль 1 (Администрирование)
- Модуль 2 (Резюме ОТД)
- Модуль 3 (Качество)
- Модуль 4 (ДКИ)
- Модуль 5 (КИ)
 - 5.1. Содержание модуля 5
 - Документ [REDACTED]
 - 5.1. Содержание модуля 5 (08)
 - 5.3. Отчеты о КИ
 - 5.3.2. Фармакокинетические и фармакодинамические исследования
 - 5.3.2.1. Исследования связности
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3. Отчеты об исследовании связности
 - 5.3. Отчеты о фармакокинетике
 - 5.3.4. Отчеты по исследованию фармакокинетики
 - 5.3.4.1. Координация фармакокинетики
 - Документ [REDACTED]
 - 5.3.4. Отчеты о фармакокинетике
 - 5.3.5. Отчеты об исследовании фармакокинетики
 - 5.3.5.1. Отчет о контроле качества

первичные документы МИНЗДРАВА [REDACTED]

Досье ЕАЭС (версия 0000) [1166385] / Модуль 5 (КИ) / 5.3. Отчеты о КИ / 5.3.2. Фармакокинетические исследования

Масштаб: По Шкале Вид: По умолчанию

1 / 18

Печать

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ [REDACTED]



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

- ✓ В регистрационном досье указан **тип** препарата – 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 её клиническую значимость
- ✓ В представленном **отчёте** по клиническому исследованию **не подтверждена основная статистическая гипотеза клинического исследования**
- ✓ В представленном отчёте **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 отчёты по проведённым 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.



- Представленное содержание не соответствует содержанию Модуля, что затрудняет поиск информации
- Выбран неверный раздел
- 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 (аналитический отчёт, валидационный отчёт и т.д.)
- Результаты ТСКР (предоставляются по запросу)
- Результаты клинических исследований не представлены (например, работа ПРС, но при регистрации по национальной процедуры отчеты были представлены)
- В Модуле 5 представлены данные, не относящиеся к данному Модулю

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения