

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

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

В модуле 2 (Резюме общего технического документа) приводятся резюме химической и биологической документации, доклинических и клинических исследований (КИ), представленных в модулях 3–5 регистрационного досье лекарственного препарата (ЛП) и в 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)». Клинические разделы модуля 2 – 2.5. Обзор клинических данных, 2.7. Резюме клинических исследований.

Требования к документам и данным регистрационного досье в формате общего технического документа, представляемого на регистрацию ЛП, в том числе к разделам 2.5 и 2.7, установлены Приложениями № 1–5 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила) Евразийского экономического союза [1, 2].

Следует помнить, что Приложение № 1 к Правилам содержит лишь общие требования, предъявляемые к составлению регистрационного досье. Детальные требования содержатся в документах, находящихся в разработке [3], а также в зарубежных документах [4–7]. Следует помнить, что все указанные документы не предъявляют требований к самим исследованиям, а только описывают надлежащую организацию информации, включаемой в регистрационное досье.

Обзор клинических данных (2.5) предназначен для представления критического анализа клинических данных в общем техническом документе. В разделе необходимо ссылаться на данные, содержащиеся в резюме и отчетах КИ и других значимых отчетах, однако прежде всего он должен содержать выводы по полученным данным и оценку значимости этих данных, а не повторять их. Раздел предназначен для использования регуляторными органами при экспертизе клинических разделов регистрационного досье. Используется в качестве источника обобщенных клинических данных экспертами, проводящими экспертизу других разделов регистрационного досье.

Клинический обзор должен быть относительно кратким документом (около 30 страниц). Однако его объем зависит от величины досье. Для лаконичности и облегчения понимания рекомендуется использовать графики и краткие таблицы.

Не следует копировать в разделе 2.5 данные, полностью представленные в каком-либо другом разделе. На более подробные сведения из раздела 2.7 или модуля 5 рекомендуется давать перекрестные ссылки.

В разделе 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, клинической эффективности и безопасности. Необходимо представить краткий обзор индивидуальных исследований. Клиническую информацию в виде резюме следует отображать в определенной последовательности частей (с перечнем использованных

научных источников). В зависимости от количества сведений объем клинического резюме может значительно варьировать, но, как правило, составляет 50–400 с. (без учета таблиц).

Также следует помнить, что представлению подлежат результаты всех КИ (как с положительным, так и отрицательным результатом); необходимо обозначить основные и вспомогательные КИ; указать статус КИ (завершено, продолжается и др.); представить информацию или обоснование ее отсутствия по особым группам населения, пациентов; изложить обоснования отсутствия каких-либо КИ (все указания «не применимо» должны быть обоснованы).

Представленные библиографические ссылки должны четко идентифицировать каждый источник. Если не представлен отчет исследования, но есть журнальные научные публикации, то они должны обладать достаточно высоким качеством. Все научные публикации должны быть отражены (библиографические ссылки) 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, следует представить в разделе 5.4 (модуль 5). Копии важных источников, цитируемых в Резюме клинических исследований или в отдельных отчетах, представленных в разделе 5.3, следует представить в разделе 5.4. Все не предоставленные в списке литературы источники должны быть доступны по запросу.

Данные досье оригинального ЛП ~~обязаны~~ должны подтверждать информацию, указанную в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП). Формулировки в ОХЛП должны совпадать с таковыми в досье. Оцениваются характер изложения и достаточность информации, пригодность использования предлагаемых формулировок и сведений. Если в досье отсутствуют сведения по особым группам (почечная (печеночная) недостаточность, дети, пожилые люди и др.), будет оцениваться достаточность/необходимость информации по заявленным ограничениям, мерам предосторожности, коррекции дозы.

Типичные ошибки:

- представляются неактуальные данные;
- информация разделов 2.5 и 2.7 представлена на английском языке;
- в разделе 2.7 и, соответственно, в разделе 2.5 модуля 2 часто отражена не вся информация модуля 5;
- раздел 2.5:
 - не содержит информации о результатах собственных исследований (если они есть);
 - отмечается неправильное наполнение раздела 2.5;
 - в разделе 2.5 встречаются ссылки на нормативно-правовые документы Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) вместо нормативных правовых актов Евразийской экономической комиссии;
 - в разделе 2.5 не расставлены ссылки на все цитируемые источники из списка литературы;
 - представленная информация противоречит информации других разделов досье;
- в разделе 2.7. (2.7.1):
 - часто не представлены резюме проведенных тестов сравнительной кинетики растворения;
 - нет резюме отчета по биовейверу, основанному на биофармацевтической системе классификации;
 - отсутствует обоснование возможности применения биовейвера.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». <https://docs.cntd.ru/document/456026097>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения». <https://docs.cntd.ru/document/456026108>

3. Проект Руководства по составлению (формированию) документов регистрационного досье (в формате общего технического документа) ЕЭК.

4. Revision of M4E Guideline on Enhancing the Format and Structure of Benefit–Risk Information in ICH. Efficacy – M4E(R2). Current Step 4 version, 2016. https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2_Guideline.pdf

5. M4E (R2). EMA/CPMP/ICH/2887/1999. Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Efficacy. Step 5. EMA, 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m4e-r2-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-efficacy-step-5_en.pdf

6. Notice to Applicants. Medicinal products for human use. Presentation and Format of the Dossier. Common Technical Document (CTD). Vol. 2B-CTD European Commission. Foreword & Introduction, 2006. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf

7. 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. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-iv-guideline-investigation-bioequivalence-cmp/ewp/qwp/1401/98-rev1-presentation-biopharmaceutical-bioanalytical-data-module-271_en.pdf