



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



PerLek

Изменения модуля 3 регистрационного досье: анализ ошибок заявителей

к.х.н. Пономаренко Анна Александровна
Заместитель начальника Управления № 4 по качеству
лекарственных средств ЦЭК ГЛС

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



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



ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
СОВЕТ

РЕШЕНИЕ

«03» ноября 2016 г.

№ 78

г. Астана

**О Правилах регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского применения**

В соответствии со статьей 7 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктом 84 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, и Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 108 «О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» Совет Евразийской экономической комиссии **решил:**

1. Утвердить прилагаемые Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила).



- Приложение № 19 к Правилам: «Правила внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата для медицинского применения»

ПРИЛОЖЕНИЕ № 19
к Правилам регистрации
и экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

ПРАВИЛА
внесения изменений в регистрационное досье
зарегистрированного лекарственного препарата для
медицинского применения

1. Общие положения

1.1. Предмет и сфера применения

1.1.1. Настоящее Приложение устанавливает порядок внесения изменений в регистрационное досье (далее - внесение изменений) лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных в Евразийском экономическом союзе (далее - Союз), в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее - Правила регистрации лекарственных средств) или подвергавшихся процедуре приведения в соответствие с требованиями актов, входящих в право Союза.

1.1.2. Настоящее Приложение не распространяется на трансферы регистрационных удостоверений от одного держателя регистрационного удостоверения (далее - держатель) другому.

1.1.3. Раздел II настоящего Приложения применяется к изменениям условий регистрации лекарственных препаратов (далее - условия регистрации), осуществленной в соответствии с разделами V.П и VI Правил регистрации лекарственных средств в рамках процедуры взаимного признания и децентрализованной процедуры регистрации, а также к изменениям условий регистрации



- **Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.09.2017 № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения»**
- **Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 08.06.2021 № 11 «О Руководстве по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств»**
- **Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций»**
- **Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 26 «О Руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций»**



- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.01.2019 № 3 «О руководстве по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов»
- Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 (ред. от 04.10.2022) «Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата»
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 № 23 «О Руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска»
- Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей» (вступило в действие 07.04.2023!)



- Несоответствие информации, приведенной в Заявлении о внесении изменений (далее – Заявление), сопроводительном письме или пояснительной записке, фактически вносимым изменениям в регистрационное досье;
- Классификация вносимого в материалы регистрационного досье изменения выбрана неверно;
- Отсутствие внесения изменений в сопряженные документы регистрационного досье;
- Неактуальные версии документов не исключены из материалов регистрационного досье;
- Несоблюдение необходимых условий / непредоставление необходимых документов и т.д.



- информация, приведенная в Заявлении о внесении изменений, должна соответствовать данным в сопроводительном письме (пояснительной записке) и фактически вносимым в регистрационное досье изменениям.

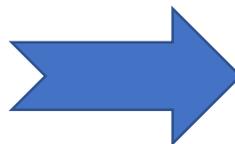
III. ЗАЯВЛЕНИЕ

о внесении изменений в регистрационное досье
лекарственного препарата

Дата поступления заявления
"__" _____ 20__ г.

N _____

Торговые наименования лекарственного препарата	
Активные фармацевтические субстанции	
Дозировки или концентрации	
Лекарственная форма	
Форма выпуска	
Держатель регистрационного удостоверения	
Заявитель	
Представитель заявителя	
Данные регистрационного удостоверения	
номер регистрационного удостоверения	
дата регистрации	
номер нормативного документа по качеству	



2. Вносимые изменения

N	Наименование изменения	Тип изменения	Краткое описание изменения
...			



Исключение показателя качества из проекта нормативного документа по качеству лекарственного препарата (например, «Средняя масса и однородность массы» для лекарственного препарата в лекарственной форме таблетки)



Отсутствие информации в Заявлении о внесении изменений и в сопроводительном письме (пояснительной записке)

Внесение изменений в спецификацию на используемые капсулы (например, изменение нормативных требований, включение нового показателя)



- Необходимые условия не выполнены;
- Требуемая документация не представлена;

Изменение адреса производителя лекарственного препарата (например, ответственного за выпускающий контроль качества, включение производителей ответственных за выпуск серии и т.д.)



Отрицательное экспертное заключение



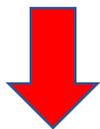
Например, включение дополнительного производителя активной фармацевтической субстанции (АФС)

Заявителем выбрана следующая классификация:

Б.1.а.1.ж «внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей МФАФС и требующей существенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции».



В разделах модуля 3 регистрационного досье в части АФС (3.2. S.1 – 3.2. S.7) должна быть представлена полная информация на вводимую АФС.



Недопустимо указание в разделах 3.2. S.2.3 – 3.2.S.2.6 таких формулировок: «данная информация является конфиденциальной и содержится в закрытой части МФАФС» и т.д.





При использовании АФС обоснованной МФАФС вносимое изменение следует классифицировать как **Б.1.а.1.6** «Внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, обоснованной МФАФС»

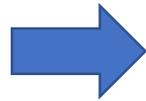


Держатель МФАФС должен синхронизировать подачу соответствующей документации уполномоченному органу государства-члена с подачей досье на изменение, т.е. документы должны прийти не ранее и не позднее, чем через **1 месяц** после подачи соответствующего досье на изменение



Включение дополнительного производителя активной фармацевтической субстанции (АФС)

Б.1.а.1.а «предлагаемый производитель принадлежит к той же фармацевтической группе, что и одобренный производитель»



«Фармацевтическая группа» нужно рассматривать как «Фармацевтическая компания»



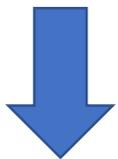
- вводимый производитель может являться дочерней компанией;
- введение дополнительного производственного цеха и т.д.

Подтверждается условием: «Спецификации исходных материалов и реактивов (включая внутрипроизводственные контроли, методы анализа всех материалов) идентичны ранее одобренным. Спецификации (включая внутрипроизводственный контроль, методы анализа всех материалов), способы приготовления (включая размер серии) и подробный способ синтеза промежуточных продуктов и активных фармацевтических субстанций идентичны ранее одобренным»

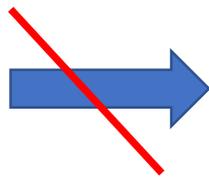


Внесение изменений в спецификацию

Исключение из спецификации на АФС, незначительный или устаревший параметр; данное изменение попадает под пункт **Б.1.6.1.** «г) исключение незначительного параметра спецификации (например, исключение устаревшего параметра)».



«Прозрачность раствора», «Цветность раствора» для фармацевтической субстанции, используемой для производства твердых лекарственных форм (например, таблетки, капсулы).



Исключение показателя «Распределение частиц по размеру» для АФС, нерастворимой в воде и используемой для производства лекарственного препарата в лекарственной форме таблетки.

Для фармацевтической субстанции, практически нерастворимой в воде, данный показатель может являться критическим, поскольку может оказывать влияние на биодоступность препарата

«**Б.1.6.1.** д. «Исключение параметра спецификации, который может существенно повлиять на совокупное качество активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата».



Введение производителя лекарственного препарата, отвечающего за все этапы процесса производства, включая выпускающий контроль качества (например в лекарственной форме «таблетки»), следует классифицировать так:

Б.И.6.1.д – площадка, на которой осуществляются любые производственные операции для нестерильных лекарственных препаратов, за исключением выпуска серий, контроля серий, первичной и вторичной упаковки;

Б.И.6.1.а – площадка по вторичной упаковке;

Б.И.6.1.б – площадка по первичной упаковке;

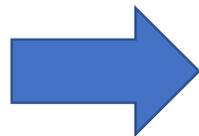
Б.И.6.2.в.2 – замена или добавление производителя, ответственного за выпуск серии, включая контроль качества (испытание) серий.





Согласно Дополнению V Приложения № 19 практически во всех изменениях при представлении документации приведено указание «Поправка к соответствующему разделу досье», т.е. необходимо обновить соответствующие разделы регистрационного досье с учетом вносимых изменений.

- Включение дополнительных производителей лекарственного препарата;
- Изменение критериев приемлемости в Спецификации АФС и лекарственного препарата и т.д.



Следует обновить:

- данные в общем резюме по качеству, касающиеся активной фармацевтической субстанции и лекарственного препарата (модуль 2) ;
- раздел 1.6.11 «Схема этапов производства модуля» (модуль 1);
- Соответствующие разделы модуля 3



- Исключение ранее заявленных размеров серий лекарственного препарата;
- Включение новых размеров серий лекарственного препарата;



В раздел 3.2.Р.3.2 Состав на серию добавляется новый документ, при этом не исключен «старый» документ о неиспользуемых размерах серий.

Таким образом, раздел регистрационного досье содержит два противоречивых по содержанию документа.

Исключение одного из производителей АФС



В модуле 2 и модуле 3 регистрационного досье не исключена информация для данного производителя





Увеличение срока годности лекарственного препарата с 2 до 3 лет



В материалах регистрационного досье отсутствовали данные по изучению стабильности лекарственного препарата, подтверждающие срок годности в 3 года

Т.е. не были представлены необходимые документы.

Включение АФС, обусловленной сертификатом соответствия монографии Европейской фармакопеи (СЕР)

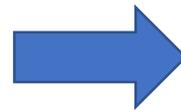


В материалах регистрационного досье СЕР представлен не полностью:

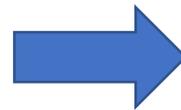
- Представлена только первая страница СЕР;
- СЕР представлен без приложений, в которых указаны адреса производственных площадок, методики контроля остаточных органических растворителей и т.д.
- Не представлены данные по изучению стабильности АФС при отсутствии периода переконтроля в СЕР;
- Отсутствуют данные по изучению стабильности



В соответствии с Руководством по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата (Решение № 151 от 07.09.2018 г) (ред. от 04.10.2022 г.) в случае внесения изменений в нормативный документ по качеству необходимо представить в уполномоченный орган государства-члена редакцию проекта нормативного документа по качеству с учетом внесенных изменений без их выделения и редакцию проекта нормативного документа по качеству с выделением изменений в режиме рецензирования для отслеживания всех вносимых изменений.



В модуле 1 в разделе **1.5.7** следует представить проект нормативного документа по качеству лекарственного препарата



Проект нормативного документа по качеству в режиме рецензирования рекомендуется представлять в разделе в **1.0. Сопроводительное письмо**



При регистрации лекарственного препарата или при приведении регистрационного досье в соответствие заявитель заявлял об использовании АФС, включенной в Государственный реестр лекарственных средств



В рамках внесения изменений в материалы регистрационного досье Заявитель информирует о внесении стран признания



Необходим пересмотр данных Модуля 3 регистрационного досье в части АФС для такой субстанции.

Это значит, что на данную АФС должны быть представлены все необходимые данные в соответствии с Правилами





Некорректная классификация вносимых изменений



Заявители относят к типу II изменения, которые таковыми не являются



Приведение неполного кода изменений (приведено только название раздела, а дальнейшая классификация отсутствует)



Отсутствие классификации вносимого изменения (не указан код и тип изменения)





ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



РегЛек

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!