

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

**Регуляторная практика и
регистрация лекарственных средств
(РегЛек-2023)**

**Материалы научно-практической
конференции**

Москва, 24-26 апреля 2023 г.

Часть 1

**Москва
2023**

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

**Регуляторная практика и
регистрация лекарственных средств
(РегЛек–2023)**

**Материалы научно-практической
конференции**

Москва, 24–26 апреля 2023 г.

Часть 1

**Москва
2023**

УДК 615.1, 615.4, 615.45
ББК Р282

Главный редактор:

Косенко В.В.

канд. фарм. наук; ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Рецензент:

Ягудина Р.И.

д-р фарм. наук, профессор; ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Шеф-редактор:

Федотова О.Ф.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Редактор:

Орлова-Яр Е.А.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Регуляторная практика и регистрация лекарственных средств (РегЛек–2023): Материалы научно-практической конференции, Москва, 24–26 апреля 2023 г. – М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2023. – 83 с.

В сборник включены тезисы докладов научно-практической конференции «Регуляторная практика и регистрация лекарственных средств» (РегЛек–2023), которая состоялась в Москве 24–26 апреля 2023 г. Тематика докладов охватывает широкий круг вопросов, касающихся эффективности, безопасности, качества лекарственных средств, отражающих весь их жизненный цикл – от разработки, экспертизы, регистрации до обращения на фармацевтическом рынке. Особое внимание уделено вопросам, связанным с процедурой внесения изменений по правилам ЕАЭС, правоприменением в рамках экспертизы по Правилам Союза с учетом изменений 2023 г., экспертизой качества лекарственных средств в соответствии с требованиями ЕАЭС.

УДК 615.1, 615.4, 615.45
ББК Р282

Подписано в печать:

04.07.2023



© Оформление, составление.
ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России, 2023

Содержание

Применение в рамках экспертизы по Правилам ЕАЭС: проблемы, пути решения, рекомендации

Косенко В.В.

Применение регуляторных механизмов для обеспечения доступности лекарственных средств в новых условиях 7

Камалетдинова А.А., Ковальчук Л.В., Чиждова Д.А., Никачев Н.Е., Калининченко В.В.

Типичные ошибки при подаче комплекта документов по процедурам регистрации в соответствии с требованиями ЕАЭС. Внесение изменений в регистрационное досье 10

Ваганова О.А.

Дистанционное тестирование лабораторных образцов 13

Парфенова Е.Ю.

Пользовательское тестирование. Опыт экспертизы 16

Процедура внесения изменений по Правилам ЕАЭС: проблемы и перспективы

Рычихина Е.М.

Процедура внесения изменений по Правилам ЕАЭС: проблемы, ожидаемые изменения нормативной базы, перспективы 17

Кравчук А.М.

Ускоренная регистрация лекарственных средств для медицинского применения: критерии и особенности 19

Рычихина Е.М., Ткаченко О.Г.

Приведение в соответствие с требованиями ЕАЭС: преимущества, процедуры, ожидаемые изменения нормативной базы, перспективы 21

Губенко А.И.

Общие подходы к формированию клинических разделов модуля 2 (2.5. Обзор клинических данных, 2.7. Резюме клинических исследований) при регистрации лекарственных препаратов 23

Солдатов А.А., Горенков Д.В., Яковлев А.К., Авдеева Ж.И.

Особенности составления модуля 2 регистрационного досье на биоаналоги 26

Ермишина О.С.

Изменения регистрационного досье, затрагивающие модуль 1, и их взаимосвязь с процедурами фармаконадзора 28

Пономаренко А.А.

Изменения модуля 3 регистрационного досье: анализ ошибок заявителей 30

Практика применения требований и рекомендаций ЕЭК в области оценки лекарственных препаратов

Горячев Д.В.

Состояние вопроса по введению ускоренной и условной регистрации для лекарственных препаратов, применяемых на территории Российской Федерации 32

Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д.

Доклиническая оценка безопасности при изменении лекарственной формы и пути введения препарата 35

Ерёменко Н.Н. Экспертная оценка отчета по биоэквивалентности при регистрации и приведении в соответствие с правилами ЕАЭС	37
Соловьева А.П. Программы клинического изучения модифицированных лекарственных препаратов. Экспертные подходы	39
Вельц Н.Ю. План управления рисками и особенности его представления в регистрационном досье	41
<i>Лабораторная экспертиза лекарственных средств</i>	
Кулешова С.И. Представление материалов по валидации аналитических методик в регистрационном досье. Примеры оформления	43
Ваганова О.А. Общий подход к оформлению показателя «родственные примеси» для метода ВЭЖХ в нормативной документации	45
Ковалева Е.Л. Органические примеси в новых и воспроизведенных лекарственных средствах	48
Прокопов И.А. Оценка и контроль элементных примесей в лекарственных препаратах	50
Матвеева О.А. Контроль генотоксичных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах	52
Турундаева А.А. Организационные вопросы, связанные с представлением и возвратом образцов лекарственных средств в рамках проведения экспертизы качества по заданиям Минздрава России и испытаний для подтверждения соответствия качества требованиям нормативной документации с целью ввода в гражданский оборот	54
<i>Актуальные вопросы разработки и регистрации биологических лекарственных препаратов</i>	
Горенков Д.В., Солдатов А.А. Разработка и регистрация биологических препаратов для профилактики в чрезвычайных условиях (на примере препаратов, применяемых для борьбы с COVID-19)	57
Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Алпатова Н.А., Мосягин В.Д. Основные требования к оценке иммуногенности биотерапевтических препаратов	60
Алпатова Н.А., Вдовиченко М.В., Авдеева Ж.И., Алпатова А.А. Сопоставимость показателей качества биотехнологических (биологических) препаратов при внесении изменений в производственный процесс по процедуре ЕАЭС: типичные ошибки в определении объема подтверждающей информации	63
<i>Регуляторные аспекты разработки и регистрации высокотехнологичных лекарственных препаратов</i>	
Мельникова Е.В. Условная регистрация: применение, обоснование, обязательства	65

Меркулов В.А., Ваганова О.А.

Оценка достаточности данных, представленных в регистрационном досье на лекарственные препараты, получаемые методами рекомбинантной ДНК 68

Самсонов М.Ю., Попова М.О.

Госпитальные исключения: разработка и регистрация академических инновационных продуктов 70

Фармацевтические инспекции: правовая конструкция и сценарии реализации

Сотгаева М.М.

О внесении изменений в Правила проведения фармацевтических инспекций. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.08.2022 № 127 72

Обжелян Е.А.

Опыт прохождения инспекций на соответствие правилам надлежащей клинической практики 74

Архипова Н.В.

Организация и проведение фармацевтических инспекций, этические аспекты. Взгляд проверяемого 75

Трансфер технологий как синергия науки и бизнеса

Беланов К.Ю.

Трансфер медицинских технологий: ускорение и развитие 76

Горбунов Р.В.

Информационный ландшафт как основа эффективности трансфера технологий 78

Андреева О.В.

Патентная обвязка научных разработок. Практический опыт 80

Елизарова О.С.

Сопровождение перспективных проектов в здравоохранении: опыт и перспективы 82

Правоприменение в рамках экспертизы по Правилам ЕАЭС: проблемы, пути решения, рекомендации

Косенко В.В.

Применение регуляторных механизмов для обеспечения доступности лекарственных средств в новых условиях

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Одна из главных задач ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (далее – НЦЭСМП, Центр) – осуществление экспертизы лекарственных средств для медицинского применения российского и зарубежного производства с целью их последующей регистрации и вывода на рынок.

С начала 2022 г. по конец I квартала 2023 г. Центр получил 10 256 заданий на проведение экспертизы в рамках как российского законодательства, так и действующего на территории Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС). С августа 2022 г. соотношение таких заданий составило примерно 1:1, а значит, эксперты должны ориентироваться как в законодательстве РФ, так и в правилах ЕАЭС.

В рамках национального законодательства превалирует внесение изменений в регистрационные досье. Стабильно идет работа по включению в Государственный реестр лекарственных средств субстанций и получению разрешений на проведение клинических исследований.

На конец 2020 г. показатели регистрации новых препаратов по союзной процедуре сопоставимы с показателями регистрации в рамках национального права. В подавляющем большинстве заявители выбирают РФ в качестве референтного государства. Экспертиза в целях приведения регистрационных досье в соответствие с требованиями ЕАЭС составила 47% от всех работ.

НЦЭСМП – активный участник процессов совершенствования и гармонизации законодательных и нормативных требований. Ведется работа по внесению изменений в правила регистрации лекарственных препаратов в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 [1], по упрощению процедуры приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС.

Важнейший вопрос – развитие стандартизации ЛС в Российской Федерации. В 2023 г. планируется утверждение XV издания Государственной фармакопеи, гармонизированной с требованиями Фармакопеи ЕАЭС [2], в подготовке которой Центр принимает непосредственное участие.

Создан специальный ресурс, который делает поиск статей (по ключевым словам, названию статьи, номеру приказа Минздрава РФ) максимально простым.

Центр также участвует в создании, ведении и наполнении национального банка фармакопейных стандартных образцов (ФСО). Ведутся работы по утверждению стандартных образцов для контроля качества препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП для медицинского применения (118 ФСО из 197 типов образцов, внесенных в перечень в настоящее время).

Большое внимание уделяется повышению уровня компетенции экспертов. Центр образовательных программ проводит обучение специалистов фармацевтической отрасли и представителей экспертного сообщества, а также ведет постоянный мониторинг их образовательных потребностей и мотивации (опросы, анкетирование и пр.).

В основе научной работы НЦЭСМП лежат междисциплинарные исследования в рамках государственных заданий. Высокий уровень компетенций экспертов позволяет обеспечить практически и экономически значимые результаты работы, а также функционирование уникальной научно-исследовательской инфраструктуры. Запланированные к выполнению в 2024–2026 гг. государственные задания ориентированы на быстрое практическое использование полученных результатов, прежде всего за счет внедрения в практику экспертизы более современных и эффективных методов и

подходов, что позволит ускорить проведение экспертизы, сделать результаты более достоверными и надежными, а также повысить экономическую эффективность проводимых исследований.

С 2022 г. на базе НЦЭСМП функционирует Центр трансфера медицинских технологий, ведущий комплексное сопровождение и экспертную поддержку перспективных проектов в интересах медицины и здравоохранения. В 2022 г. рассмотрено 100 проектов в сфере лекарственных препаратов и 232 в сфере медицинских изделий; 30 проектов успешно прошли многоступенчатую экспертную оценку.

Активно развивается международное сотрудничество. Продолжается работа в составе Межведомственной рабочей группы по подготовке к оценке регуляторной системы РФ на соответствие максимальному уровню зрелости ML4 по классификации ВОЗ. Продолжается сотрудничество с Международной фармакопеей и участие в рабочих группах ИСН по пересмотру и разработке ряда руководств для фармацевтической отрасли.

Развиваются новые направления международного сотрудничества. В последние несколько месяцев Научный центр принимал участие в переговорах и онлайн-совещаниях с делегациями из Ирана, ОАЭ, Алжира, заседании Российско-Индийской рабочей группы по сотрудничеству в области фармацевтической промышленности, принял участие в IV Международной промышленной выставке «EXPO-Russia Vietnam 2022», а также в заседании в Йоханнесбурге под председательством ЮАР и Норвегии, на котором обсуждались вопросы создания единой платформы медицинских контрагентов для борьбы с пандемиями в будущем. По итогам визита в Пекин достигнута договоренность о развитии сотрудничества с КНР в области лабораторных исследований, стандартизации, аттестации ФСО и применения новых методов анализа в контроле качества лекарственных средств.

НЦЭСМП находится в диалоге с представителями фармацевтических компаний, с заявителями, по мере возможности отвечает на их конструктивные предложения. Перечислим некоторые решения, внедренные в последние несколько месяцев:

- реализована возможность вносить изменения по правилам ЕАЭС, параллельно поддерживая актуальность досье;
- все этапы процедур полностью переведены в электронный формат;
- заявители могут контролировать в режиме реального времени содержимое электронного досье, находящегося в экспертном учреждении;
- в финале заявитель получает все утвержденные документы в электронном виде, с электронной подписью и различной формой идентификации;
- процесс выдачи электронных документов по итогам экспертизы запущен максимально быстро, это инновационное решение с использованием современных технологий.

Вместе с тем в рамках становления общего рынка ЕАЭС требуется решение ряда общих организационных проблем.

1. Существуют проблемы информационного обмена между экспертными организациями государств – членов ЕАЭС, поэтому нормативная база требует пересмотра с учетом текущего правоприменения. Считаем целесообразным закрепить в нормативных правовых актах возможность прямого взаимодействия между экспертными организациями.

2. Процедуры рассмотрения, принятия, изменения нормативно-правовых актов ЕАЭС проходят крайне медленно.

3. Возникают определенные трудности при оценке обоснованности выбора референтных препаратов; ограничено число согласованных между всеми государствами-членами референтов, в результате чего компании не могут инициировать проведение исследований воспроизведенных препаратов.

4. Слишком короткий срок пересмотра соотношения «польза – риск» (один год), так как вновь подаваемое досье рассматривается с еще незавершенным выполнением условий. Предлагается продлить этот срок до трех лет.

5. Требуется разработка и внедрение единых подходов к процедуре признания, экспертизе при регистрации, согласованность взаимодействия между экспертными организациями государств-членов.

В 2022 г. Центр инициировал создание Координационного экспертного совета государств-членов – площадки для диалога, востребованной всеми странами. Благодаря этому мы рассчитываем уже в 2023 г. наладить прямое взаимодействие и автоматический обмен досье с государствами ЕАЭС.

Список источников

1. 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>

2. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 № 150 «О внесении изменений в Фармакопею Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/352073417>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/9be/8mub90cwyqz4z0t1kj0vexmtyrw5pddv/Kosenko_VV_p231.pdf

*Камалетдинова А.А., Ковальчук Л.В., Чижова Д.А.,
Никачев Н.Е., Калининченко В.В.*

Типичные ошибки при подаче комплекта документов по процедурам регистрации в соответствии с требованиями ЕАЭС. Внесение изменений в регистрационное досье

*Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Современные подходы к обращению лекарственных средств базируются на основе правоприменительной практики и совершенствовании нормативно-правовой базы с учетом введения в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера. Это позволяет сохранить темп вывода на рынок новых лекарственных средств, а регуляторные механизмы по профилактике дефектуры позволяют обеспечить контроль за запасами лекарственных средств в реальном времени и стабильность оказания лекарственной помощи.

Цель работы – рассмотрение типичных ошибок для предотвращения решений об отказах по регистрации лекарственных средств в соответствии с требованиями Евразийского экономического союза и внесение изменений в регистрационные досье с целью улучшения качества его подготовки.

В исследовании типичных ошибок использован статистический метод. Материалами послужили сводные данные при оценке регистрационных досье в соответствии с требованиями законодательства [1, 2]. Продемонстрированы статистика зарегистрированных лекарственных препаратов и внесение изменений в регистрационное досье в 2022 г. [1–6] (рис. 1).

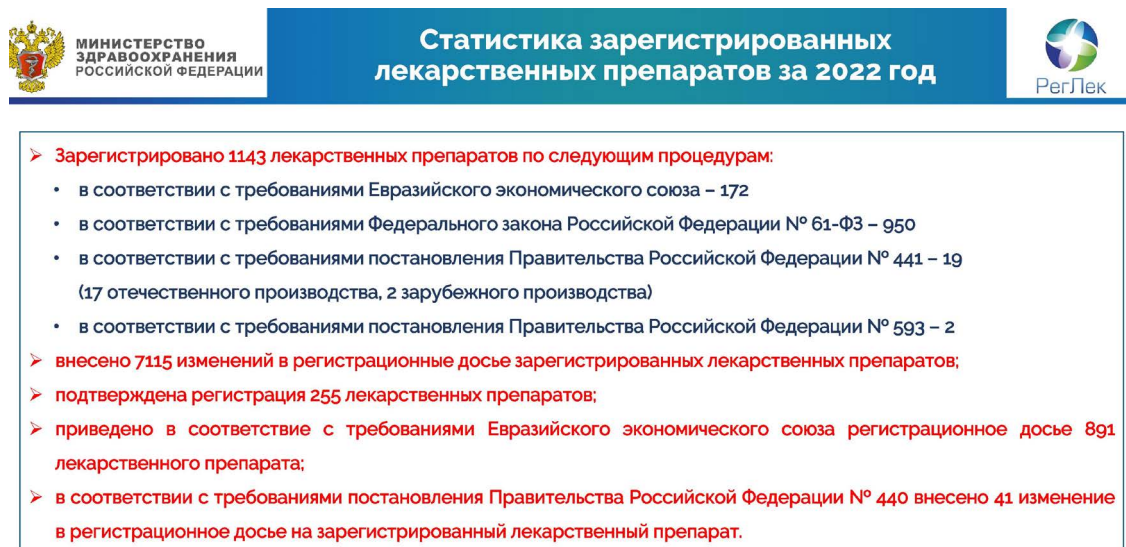


Рис. 1. Статистика зарегистрированных лекарственных препаратов за 2022 г.

Для сохранения темпа вывода на рынок новых лекарственных средств, а также обеспечения контроля над запасами лекарственных средств создана межведомственная комиссия по определению дефектуры лекарственных препаратов или риска ее возникновения [4–6]. Проведено 23 заседания межведомственной комиссии благодаря отточенной и слаженной работе комиссии и фармацевтического рынка, приняты решения по следующим вопросам (рис. 2):

- регистрация (50 лекарственных средств);
- внесение изменений (94 лекарственных препарата);

- возможность обращения в Российской Федерации серии (партии) в упаковке, предназначенной для обращения на территории иностранных государств (5 лекарственных средств);
- возможность выдачи разрешения на временное обращение серии (партии) (9 незарегистрированных лекарственных препаратов);
- отзыв ранее выданного заключения и исключение из перечня (1 лекарственный препарат).

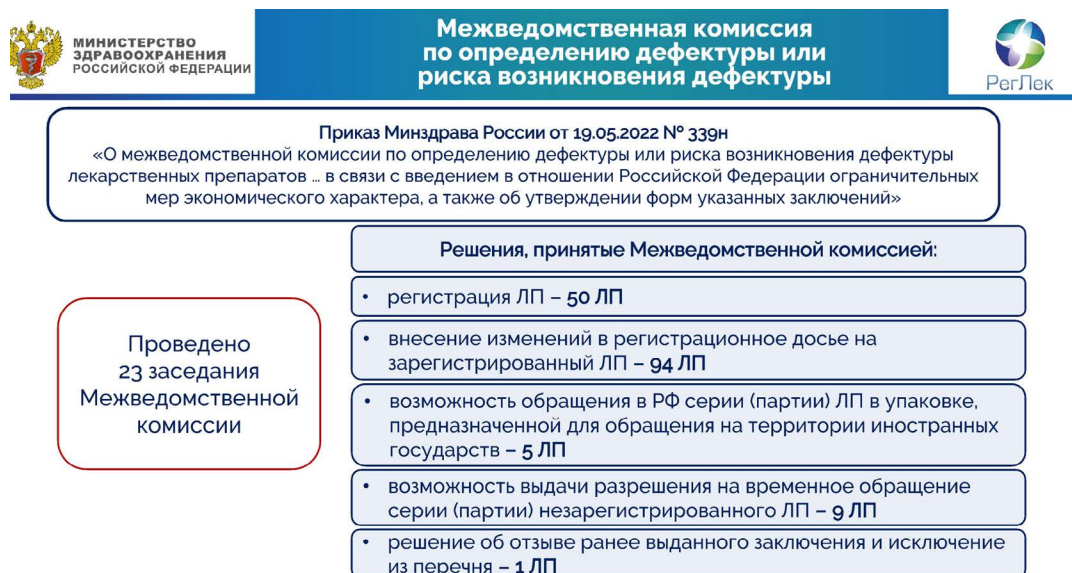


Рис. 2. Межведомственная комиссия по определению дефектуры лекарственных препаратов или риска ее возникновения

Список источников

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 28.04.2023). <https://docs.cntd.ru/document/902209774>
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. Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» (с изменениями на 30.12.2022). <https://docs.cntd.ru/document/564603485#64U0IK>
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.05.2022 № 339н «О межведомственной комиссии по определению дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов, выдачи заключений об определении дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов, о возможности (невозможности) временного обращения серии (партии) незарегистрированного лекарственного препарата и о возможности (невозможности) обращения в Российской Федерации серии (партии) лекарственного препарата в упаковке, предназначенной для обращения на территории иностранных государств, лекарственных препаратов, в отношении которых есть дефектура или риск ее возникновения, в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера, а также об утверждении форм указанных заключений».

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения при возникновении дефектуры или риска возникновения дефектуры в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» (с изменениями на 14.11.2022). <https://docs.cntd.ru/document/350197852>

6. Постановление Правительства Российской Федерации от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера».

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/5c3/0rrowk9glk4g4pa8f4jedyel00ipb6/Kamaletdinova_AA_others_p231.pdf

Ваганова О.А.

Дистанционное тестирование лабораторных образцов

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Согласно изменениям (от 23 сентября 2022 г.), внесенным в Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [1], а также постановлениям Правительства Российской Федерации № 593 (далее – Постановление № 593) [2] и № 440 (далее – Постановление № 440) [3], допускается дистанционная процедура экспертизы качества образцов. Таким образом, дистанционная экспертиза возможна как по национальной процедуре, так и по процедуре ЕАЭС.

Проведение дистанционной экспертизы при регистрации по национальной процедуре возможно в следующих случаях:

– если заявление на регистрацию лекарственного препарата (ЛП) подано до вступления в силу Постановления № 593;

– если в соответствии с заключением межведомственной комиссии ЛП относится к дефектурным или подверженным риску возникновения дефектуры.

В случае внесения изменений по национальной процедуре проведение дистанционной экспертизы возможно при следующих обстоятельствах:

– если заявление о внесении изменений подано до вступления в силу Постановления № 440;

– если ЛП относится к дефектурным, и, соответственно, заявление на внесение изменений подано после вступления в силу Постановления № 440.

Проведение дистанционной экспертизы при регистрации по процедуре ЕАЭС возможно в следующих случаях:

– труднодоступности образцов;

– при невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов на территорию России и (или) их хранения;

– при отсутствии специального оборудования в экспертной организации;

– вследствие других причин по решению уполномоченного органа (экспертной организации), в том числе в связи с особенностями производства и контроля качества ЛП.

Понятие труднодоступности может распространяться на образцы ЛП, относящихся к следующим группам:

1) наркотическим;

2) психотропным;

3) предназначенным для лечения высокочувствительных нозологий из списка, утвержденного Постановлением Правительства России № 1416 [4];

4) радиофармацевтическим;

5) имеющим статус «орфанный».

Для отнесения ЛП и образцов к категории «труднодоступный» необходимо обоснование. Например, к труднодоступным (короткоживущим) ЛП могут относиться радиофармацевтические препараты, биомедицинские клеточные продукты.

В случаях, когда экспертиза лекарственного средства, в соответствии с заданием Минздрава России, включает в себя экспертизу качества предоставленных образцов, решение о проведении последней исключительно на основании документации производителя в регистрационном досье не относится к компетенции экспертного учреждения. Дистанционная экспертиза качества проводится по отдельным согласованным показателям, которые не могут быть проведены в экспертном учреждении.

На сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (www.regmed.ru) доступен информационный файл с подробным описанием процесса взаимодействия по вопросу проведения дистанционной экспертизы. Инициирование рассмотрения данного вопроса может исходить как от производителя, так и экспертов учреждения.

Порядок и формы дистанционной экспертизы во всех случаях определяются экспертным учреждением и согласовываются с заявителем. Требования к порядку и форме проведения дистанционной экспертизы, оформлению заявлений, писем, предоставлению сведений о дистанционном испытании доводятся до сведения заявителей через личный кабинет.

Для согласования организационных и практических вопросов при проведении дистанционной экспертизы, ознакомления заявителя с требованиями к съемке и перечнем предоставляемых сведений возможна организация технического совещания посредством видео- или телефонной связи с контактным лицом заявителя, в том числе с привлечением специалистов службы информационных технологий экспертного учреждения.

В случаях, когда с учреждением согласована дистанционная экспертиза, при сдаче образцов в учреждение Заявитель должен предоставить следующие документы:

1) сопроводительное письмо, в котором помимо прочих сведений, должно быть указано, что образец(цы) (в случае проведения отдельных испытаний в рамках экспертизы качества – часть образцов с указанием их количества) находятся на хранении у производителя на производственной площадке, с указанием места ее расположения;

2) к сопроводительному письму – предварительно согласованный с контактным лицом от учреждения График проведения испытаний в режиме онлайн, помимо талона (для экспертизы качества ЛС в соответствии с Решением № 78), копии решения Минздрава России и других документов (перечень приведен в памятке для Заявителя);

3) согласие (заверенное подписью и печатью руководителя фирмы/предприятия-заявителя) с требованиями к видеосъемке при дистанционной экспертизе ЛС и на передачу перечня сведений, представляемых Заявителем после испытания по каждому показателю (с указанием срока их представления).

Требования к видеосъемке: минимальное качество 1920×1080 60Hz (Full HD формат с частотой кадров 60FPS). При этом заявитель должен обеспечить:

- представление оператора (ФИО, должность), выполняющего конкретное испытание;
- указание даты и времени;
- указание сведений о месте проведения испытания и точного наименования площадки на русском языке;
- указание сведений о наименовании образца, первичной и вторичной упаковках, номере серии, количестве образца, отобранного для испытаний;
- указание сведений о наименовании показателя, метода;
- четкую идентификацию всех используемых образцов, реактивов, материалов и приборов, а также необходимых сведений о них;
- четкое фиксирование всех необходимых показаний и значений приборов, в том числе контролирующих условия окружающей среды в помещении, где проводятся испытания;
- четкое фиксирование всех этапов пробоподготовки и работы на оборудовании;
- четкое фиксирование полученных первичных данных и их анализа.

4) согласие на проведение съемки для дистанционной экспертизы, которое оформляется на бланке заявителя на имя генерального директора ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и заверяется подписью и печатью руководителя фирмы/предприятия-заявителя.

Список источников

1. 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#7DC0K7>

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения при возникновении дефектуры или риска возникновения дефектуры в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» (с изменениями на 14.11.2022). <https://docs.cntd.ru/document/350197852>

3. Постановление Правительства Российской Федерации от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера».

4. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипопитарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта – Прауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации» (с изменениями на 15.02.2023). <https://docs.cntd.ru/document/551760667>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/5e9/rbsck7yrknbh8g122y1gusr6wa74eumg/Vaganova_OA_01_p231.pdf

Парфенова Е.Ю.

Пользовательское тестирование. Опыт экспертизы

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Пользовательское тестирование или другие формы консультации с пациентами обеспечивают учет их мнения о содержании, дизайне и верстке инструкции по медицинскому применению, или листка-вкладыша (ЛВ), в виде макета, подаваемого как часть регистрационного досье. Подобная практика позволяет большинству потребителей лекарственного препарата принимать безопасные и правильные решения о его применении.

Информация о способе проведения пользовательского тестирования и объеме данных, представляемых в инструкции по медицинскому применению, изложена в ряде приложений к Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения» [1] и Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [2]. Такое расположение информации приводит к неполному соответствию методики проведения пользовательского тестирования и к недостаточности данных при представлении отчета.

Анализ опыта экспертизы отчетов по пользовательскому тестированию выявил основные ошибки в проведении теста, которые в некоторых случаях оказались критичными и приводили к необходимости повторного проведения исследования. Основное действие перед написанием текста ЛВ и размещением его на странице – определение ключевых для пациента сведений, на основании которых формируются вопросы теста. Обозначены основные сложности в вопросах определения ключевых для пациента сведений, методики проведения пользовательского тестирования, выбора участников, процедурных аспектов (проведенных раундов), подготовки анкеты для интервьюера, интерпретации критериев успеха, анализа каждой протестированной группы, типографских данных макета ЛВ.

Список источников

1. 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>
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#7DC0K7>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/9fb/pxys90fp94ovsicex0lad23uw79sncvl/Parfenova_EYu_p231.pdf

Процедура внесения изменений по Правилам ЕАЭС: проблемы и перспективы

Рычихина Е.М.

Процедура внесения изменений по Правилам ЕАЭС: проблемы, ожидаемые изменения нормативной базы, перспективы

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Основной критерий адекватности как норм права, так и непосредственно правоприменения в процедуре внесения изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов – это успешное прохождение экспертизы. Как показывает практика, каждая четвертая попытка внесения изменений (по Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, действующим на территории Евразийского экономического союза (далее – Правила ЕАЭС) [1] заканчивается отрицательным решением Минздрава России. Это касается изменений, которые приходят на экспертизу. Правилами ЕАЭС предусмотрены и изменения, которые должны проводиться без экспертизы, а точнее, в уведомительном порядке.

Цели работы: анализ процедуры внесения изменений по Правилам ЕАЭС с учетом опыта правоприменения и причин, по которым текущая редакция процедуры требует принципиальной переработки; выявление наиболее частых причин отказов во внесении изменений, рекомендации, как этого избежать в рамках текущей редакции Правил ЕАЭС, и оптимизация прохождения процедуры.

Основная причина отказов заключается в несовершенстве нормативной правовой основы процедуры. Экспертиза внесения изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов регламентирована положениями Правил ЕАЭС и детализирована в Приложениях № 19 и 20, которые по факту содержат непрозрачные правовые нормы, при этом декларируют достаточно широкие права заявителей при внесении изменений.

С начала марта 2023 г. совместно с Минздравом России и заявителями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – экспертное учреждение) проведен эксперимент по оптимизации подачи версий электронных досье в рамках процедуры внесения изменений уведомительного характера, который признан успешным и позволяет внедрить в практику новый алгоритм подачи.

С апреля 2023 г. изменения типов IA и IA_{нц}, которые Правилами ЕАЭС отнесены к категории без экспертизы, вносятся в уведомительном порядке при условии, что заявителем верно выбран тип, представлены нужные документы и нет группировки с изменениями, требующими экспертизы.

Запустить процесс в полную силу именно в настоящее время позволили следующие факторы:

- возросший, высокоэффективный уровень взаимопонимания, доверия и слаженности действий между экспертным учреждением и уполномоченным органом;
- возможность подачи параллельных изменений;
- поручения Правительства Российской Федерации в области совершенствования законодательства;
- необходимость своевременного обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными препаратами.

Оптимизация связана с централизацией подачи в экспертное учреждение подтверждений, что техническая валидация различных версий изменений прошла успешно. После регистрации в информационной системе экспертного учреждения его сотрудники передают документы, представленные заявителем, в Минздрав России, где им присваиваются входящие номера Минздрава России и информационной системы ЕАЭС, таким образом, не нарушая положения Правил ЕАЭС.

Необходимость указанной оптимизации вызвана тем, что в случае подачи изменений не через экспертное учреждение, а напрямую в Минздрав России возникают пробелы в области контроля актуальности, достоверности и версионности жизненного цикла досье со стороны экспертного учреждения и Минздрава России. Как следствие, это приводит к технической невозможности для заявителя внести параллельные или последовательные изменения других типов, а также к отказам не по сущностным, а по техническим причинам.

Кроме того, экспертным учреждением разработан и запущен в эксплуатацию автоматизированный электронный сервис, который позволяет заявителю получить техническую информацию в режиме реального времени о составе своего электронного досье на стороне экспертного учреждения.

Ввиду того, что все процедуры в рамках Правил ЕАЭС в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [2, 3] переведены в электронный вид, проводимая оптимизация подачи заявок позволит полностью снять неоправданные риски в рамках оказания Минздравом России соответствующей государственной услуги.

Список источников

1. 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#7DC0K7>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». <https://docs.cntd.ru/document/350014244>

3. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30.06.2017 № 79 «О Требованиях к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения». <https://docs.cntd.ru/document/456075893>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/c9a/sj97wme4vr91mt8uyp1vu7q2ukrbuod0/Rychikhina_EM_01_p231.pdf

Кравчук А.М.

Ускоренная регистрация лекарственных средств для медицинского применения: критерии и особенности

Евразийская экономическая комиссия, Москва, Россия

Ускоренная регистрация, предложенная в 6-м «пакете» изменений Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17 марта 2022 г. № 36), возможна за счет сокращения времени экспертизы регистрационного досье, которое составляет 100 рабочих дней с даты подачи заявления на регистрацию до выдачи регистрационного удостоверения (раздел VII.IV), что на 40 рабочих дней меньше максимального срока экспертизы в референтном государстве по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре [1].

Процедурные вопросы ускоренной экспертизы регламентированы Приложением № 27 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (с изменениями на 23 сентября 2022 года) (Решение № 78) [2].

Основные характеристики ускоренной экспертизы:

1) ускоренная экспертиза лекарственных препаратов может быть применена в отношении трех групп лекарственных препаратов:

- орфанных;
- предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними;
- представляющих особую значимость для здоровья населения;

2) использование ускоренной экспертизы – это право заявителя, а не обязательная процедура;

3) обоснование соответствия лекарственного препарата критериям процедуры ускоренной экспертизы – обязанность заявителя в случае ее выбора;

4) ускоренная экспертиза может быть запрошена одновременно с условной регистрацией (раздел VII.III Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения № 78) и подготовкой упрощенных досье (Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения) [2];

5) можно выделить два этапа реализации процедуры:

- I этап до начала регистрационных процедур – определение статуса лекарственного препарата и обоснование применимости процедуры ускоренной экспертизы;
- II этап – непосредственно экспертиза регистрационного досье лекарственного препарата.

Ускоренная экспертиза регистрационного досье отличается от процедуры обычной экспертизы только сроком, а специфика ее сосредоточена на первом, дорегистрационном, этапе для лекарственных препаратов, представляющих особую значимость для здоровья населения.

Для применения процедуры ускоренной экспертизы лекарственных препаратов, представляющих особую значимость для здоровья населения, заявитель должен подать в уполномоченный орган референтного государства – члена ЕАЭС обращение с обоснованием применения процедуры, которое должно включать следующее:

1) информацию, подтверждающую особую значимость рассматриваемого лекарственного препарата для здоровья населения;

2) клинически продемонстрированные значимые терапевтические преимущества препарата по сравнению с существующими методами оказания медицинской помощи в государствах – членах ЕАЭС;

3) сведения об объеме проведенных доклинических и клинических исследований.

Затем уполномоченный орган направляет материалы для рассмотрения в Экспертный комитет по лекарственным средствам ЕАЭС, который составляет рекомендацию о возможности или невозможности применения ускоренной экспертизы к рассматриваемому лекарственному препарату, и уполномоченный орган доносит до заявителя данную информацию.

В целях гармонизации подходов государств – членов ЕАЭС к оценке особой значимости лекарственных препаратов разработан проект Руководства по лекарственным препаратам, представляющим особую значимость для здоровья населения [3], принятие которого планируется во втором полугодии 2023 г. в форме рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии.

Ускоренная регистрация – один из четырех видов новых процедур, способствующих более быстрому выводу на рынок ЕАЭС современных лекарственных препаратов.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». <https://docs.cntd.ru/document/350014244>

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. Проект Руководства по оценке особой значимости лекарственных препаратов для здоровья населения в целях проведения ускоренной экспертизы при их регистрации. https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0118259/pd_30032023_att.pdf

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/925/lc1s3fas1v3pcibhfwe693tl8ebf_hbv8/Kracchuk_AM_p231.pdf

Рычихина Е.М., Ткаченко О.Г.

Приведение в соответствие с требованиями ЕАЭС: преимущества, процедуры, ожидаемые изменения нормативной базы, перспективы

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Настоящий доклад посвящен одной из наиболее острых тем текущего правоприменения в рамках Правил регистрации и экспертизы Евразийского экономического союза (ЕАЭС) – процедуре приведения в соответствие регистрационных досье зарегистрированных лекарственных препаратов (ЛП) по нормам законодательства государств – членов ЕАЭС.

Цель работы – рассмотрение правовых основ процедуры приведения в соответствие с Правилами ЕАЭС, ее преимуществ, ожидаемых изменений нормативной базы и перспектив.

В соответствии с Правилами ЕАЭС процедура носит достаточно формальный характер, т.е. по факту это перевод актуального регистрационного досье в новый электронный формат. Однако на практике в рамках правоприменения оказалось, что это не совсем соответствует действительности [1].

Как известно, на территории Российской Федерации зарегистрировано более 15 тыс. ЛП. На начало апреля 2023 г. процент отказов для процедуры приведения в соответствие достаточно большой – около 15% от всех заявленных по данной процедуре. При грубом подсчете такими темпами до конца 2025 г. в соответствие будет приведено около 3 тыс. регистрационных досье.

Очевидно, что процедура достаточно бюрократизирована и нуждается в упрощении. Недавно на общественное обсуждение ушла поправка к процедуре приведения в соответствие, которая призвана упростить процедуру для ЛП, обращение которых планируется продолжить в тех странах, где они уже зарегистрированы.

Основные положения:

- сокращение срока в референтном государстве на 20 рабочих дней;
- очень сильное упрощение для модуля 1 (в части заверения документов и к их наличию);
- сокращение объема модулей 2 и 3 до необходимого минимума;
- предоставление модулей 4 и 5 сохраняется для представления результатов имеющихся собственных ДКИ и КИ;
- повторные запросы;
- другие изменения.

Для заявителей, которые планируют продолжить обращение ЛП только в Российской Федерации, сейчас также достаточно преференций:

- гармонизация с Фармакопеей ЕАЭС не требуется;
 - можно предоставить только модули 1–3;
 - досье должно быть идентично, т.е. никто не вправе требовать проведения дополнительных ДКИ и КИ, так как регистрация проводилась без них;
 - если ЛП зарегистрирован по национальному праву более пяти лет, выдается бессрочное регистрационное удостоверение;
 - для других стран перевод документов, поданных ранее на национальном языке, не требуется.
- Однако есть несколько моментов, на которые стоит обратить внимание:
- после введения в действие поправки совсем не факт, что будет выдано бессрочное удостоверение;
 - потребовать проведения дополнительных как ДКИ, так и КИ теперь вправе и уполномоченный орган, и экспертная организация;
 - все, что указано в качестве необязательных документов в рамках процедуры, при мотивированной необходимости может быть истребовано в процессе экспертизы.

На сегодняшний день решение этого вопроса остается за заявителем – подать заявление на процедуру приведения в соответствие сейчас или же дождаться принятия поправки.

Кроме того, есть еще предложение по упрощению процедуры приведения, а именно принятие поправки к п. 2 (г) Правил: ЛП, зарегистрированные в соответствии с законодательством государств-членов, должны быть приведены в соответствие или заявлены на приведение в соответствие с требованиями международных договоров и актов, составляющих право ЕАЭС, в референтном государстве до 31.12.2025.

Это означает, что с большой долей вероятности экспертная организация сможет принять в декабре 2025 г. и обработать в дальнейшем с повторными запросами около 10 тыс. регистрационных досье.

Список источников

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

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/9f6/y1wynakxyg8hmv3tmff014puiw7bf3cr/Rychikhina_Tkachenko_p231.pdf

Губенко А.И.

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 должны подтверждать информацию, указанную в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП). Формулировки в ОХЛП должны совпадать с такими 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

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/41d/ogw7i5aheexhi3tb35m2k771hr7uc5b0/Gubenko_AI_p231.pdf

Солдатов А.А., Горенков Д.В., Яковлев А.К., Авдеева Ж.И.

Особенности составления модуля 2 регистрационного досье на биоаналоги

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Один из главных разделов общего технического документа – модуль 2. В нем приводятся обобщенные фактические данные (резюме) физико-химических и биологических исследований лекарственного препарата (ЛП), доклинических исследований (ДКИ) и клинических исследований (КИ), представленных в модулях 3–5 регистрационного досье ЛП. Формирование модуля 2 (как и других модулей общего технического документа) зависит прежде всего от особенностей лекарственного средства.

Цель работы – анализ и представление информации, касающейся особенностей оформления модуля 2 общего технического документа на биоподобные (биоаналоговые) лекарственные препараты (БЛП).

Биоподобные (от англ. biosimilars – биоаналоговый), биоаналоговые препараты относятся к биотехнологическим (биологическим) препаратам, это уже новая версия зарегистрированного референтного (оригинального) биотехнологического препарата, для которого продемонстрировано высокое сходство с референтным препаратом по показателям качества, эффективности и безопасности. При этом молекула действующего вещества биотехнологического препарата должна быть хорошо охарактеризована.

Основной документ, регламентирующий подготовку модуля 2, – Приложение № 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение № 78) [1]. В данном документе раздел 10 посвящен БЛП. Конкретные требования для проведения сравнительных исследований БЛП и референтного препарата представлены в Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств [2].

Сводное резюме по качеству обычно не должно превышать 40 страниц текста, не считая таблиц и рисунков. В случае биотехнологических препаратов документ может быть длиннее, но не должен, как правило, превышать 80 страниц, не считая таблиц и рисунков.

Качество, безопасность, эффективность и иммуногенность БЛП на всех стадиях разработки должны сравниваться с одним и тем же референтным препаратом в соответствии с Правилами проведения исследования биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (Решение № 89) [3]. В модуле 2 в обзоре данных по качеству, обзорах доклинических и клинических данных необходимо дополнительно представить сравнительную информацию о заявляемом ЛП и референтном ЛП, а также привести критерии выбора референтного препарата и их обоснование [1].

В общем разделе (или отдельным письмом) модуля 2 прежде всего должны быть представлены характеристика референтного препарата и обоснование объема проведенных сравнительных ДКИ и (или) КИ, исходя из требований Правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза [1]. При подготовке разделов модуля 2, касающихся качества БЛП, должны быть представлены полная характеристика физико-химических свойств и полное описание производственного процесса (как и для любого нового биотехнологического препарата). Данная информация должна быть подготовлена в соответствии с Приложением № 14 «Указания по составлению экспертного отчета о критической оценке аспектов качества лекарственного препарата» к «Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», в котором представлены подробные разделы, касающиеся характеристики качества биотехнологических препаратов [1]. Кроме того, необходимо представить результаты срав-

нительных исследований, демонстрирующие высокое сходство БЛП и референтного препарата по показателям физико-химических и биологических свойств (показатели качества).

Вывод о сходстве/подобии (от англ. comparability – сопоставимость) физико-химических свойств БЛП и референтного препарата может быть сделан на основании как минимум двух ортогональных аналитических методов, т.е. необходимо использовать разные принципы для характеристики показателя. В то же время БЛП не должен отличаться от референтного препарата по критическим параметрам качества, от которых зависят эффективность и безопасность применения препарата (например, структура белковой молекулы – первичная и более высокого уровня). Различия по показателям качества между БЛП и референтным препаратом не должны быть клинически значимыми, т.е. не должны влиять на эффективность и безопасность применения препарата.

Цель ДКИ БЛП – демонстрация сходства/подобия разрабатываемого БЛП и оригинального ЛП, а не оценка его безопасности *per se*. Кроме того, ДКИ включают выявление различий БЛП и референтного препарата и оценку клинической значимости (возможного влияния на показатели эффективности и/или безопасности) различий, выявленных в процессе оценки качества (физико-химических и биологических свойств) БЛП и референтного препарата. Поэтому в разделах модуля 2, касающихся доклинических исследований, представляется информация, демонстрирующая сходство БЛП и референтного препарата в *in vitro* и *in vivo* исследованиях.

Клиническая разработка БЛП включает обязательные клинические сравнительные исследования фармакокинетики (желательно с участием здоровых добровольцев) и сравнительные исследования эффективности и безопасности БЛП и референтного препарата. Кроме того, в процессе клинических исследований безопасности необходима оценка иммуногенности БЛП. При проведении КИ эффективности БЛП рекомендуется использовать дизайн эквивалентности, т.е. демонстрацию того, что эффективность БЛП не выше и не ниже диапазона эквивалентности, установленного на основании результатов оригинального ЛП. В некоторых случаях могут быть обоснованы в качестве конечных точек суррогатные показатели эффективности.

Таким образом, при подготовке разделов модуля 2, посвященных КИ, должны быть отражены данные особенности КИ БЛП.

Список источников

1. 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#7DC0K7>

2. 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>

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>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/7bd/144t3hcl842f40xwtrwg33ecxpp67ufc/Soldatov_AA_others_p231.pdf

Ермишина О.С.

Изменения регистрационного досье, затрагивающие модуль 1, и их взаимосвязь с процедурами фармаконадзора

АО «БАЙЕР», Москва, Россия

Согласно требованиям Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее – Решение № 78), четыре документа фармаконадзора составляют часть регистрационного досье (РД): мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ) держателя регистрационного удостоверения (ДРУ), краткая характеристика системы фармаконадзора ДРУ, письменное подтверждение ДРУ факта наличия уполномоченного лица, ответственного за фармаконадзор на территории государства – члена Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС), а также план управления рисками (ПУР) [1].

Структура МФСФ и его приложений описана в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 19 мая 2022 г. № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (далее – Решение № 81) [2]. При первичной регистрации лекарственного препарата (ЛП) необходимо представить МФСФ в рамках РД. При последующих заявлениях на регистрацию ЛП от имени какого-либо ДРУ предоставляется краткая характеристика системы фармаконадзора ДРУ. Ее описание можно найти в Решении № 78, а также в Решении № 81. Есть необходимость гармонизации текущих требований в указанных решениях к структуре краткой характеристики системы фармаконадзора.

Структура ПУР описана в Решении № 81. При подаче заявления на регистрацию ЛП и приведении его РД в соответствии с требованиями ЕАЭС ПУР предоставляется вместе с отдельным документом – резюме ПУР. При подаче заявления на приведение РД ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС, согласно п. 350 Решения № 81 [2], не требуется прилагать ПУР и резюме ПУР для следующих препаратов:

а) ЛП, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества данного ЛП в государстве-члене, которое осуществляет оценку заявления на приведение в соответствие с требованиями ЕАЭС и у которого отсутствует ПУР на момент приведения регистрационного досье в соответствии с требованиями ЕАЭС;

б) растительного ЛП, который соответствует критериям представления упрощенного досье;

в) гомеопатического ЛП, который соответствует критериям представления упрощенного досье.

При процедуре взаимного признания также должно работать данное исключение из подачи ПУР, поскольку процедура взаимного признания описана в п. 181 Решения № 78 в разделе XIII, посвященном процедуре приведения РД ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС.

Ряд важных вопросов, касающихся ПУР, обсуждался на рабочих группах ЕАЭК в 2023 г.: в феврале принято решение о том, что при подаче заявления на приведение РД ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС в части подачи ПУР и резюме ПУР следует руководствоваться п. 350 Решения № 81, а не определением ЛП с хорошо изученным медицинским применением, так как эти категории не равнозначны. Также обсуждались вопросы необходимости публикации ПУР или резюме ПУР и создание отдельного кода вида документа в РД для резюме ПУР. В ближайшее время ожидается решение по данному вопросу.

Внесение существенных изменений в некоторые документы фармаконадзора, согласно Приложению № 19 Решения № 78, способствует внесению изменений в РД зарегистрированного ЛП.

При изменении уполномоченного лица по фармаконадзору, его контактной информации, месторасположения МФСФ необходимо подать уведомительные групповые изменения на все зарегистрированные ЛП.

Раздел В.1.9 (Изменение существующей системы фармаконадзора согласно подробному описанию системы фармаконадзора) в Приложении № 19 к Решению № 78 основан на устаревшем в настоящее время документе Европейского союза, который относится к моменту введения Европейской Надлежащей практики фармаконадзора и переходу к МФСФ от прежнего Подробного описания системы фармаконадзора [3]. На территории стран ЕАЭС не существовало требований к такому документу (Подробное описание системы фармаконадзора), поэтому необходимость в самом разделе В.1.9 отсутствует.

Необходимо вносить изменения в РД при существенных изменениях в ПУР: при внесении изменений в перечень проблем по безопасности, при введении в план новых или существенном изменении дополнительных мероприятий по фармаконадзору или дополнительных мер минимизации риска.

Основные вопросы, которые в настоящее время требуют решения:

- избыточные запросы экспертами регуляторных органов по предоставлению таких документов как ПУР, МФСФ;
- отсутствие гармонизации требований Решения № 78 и Решения № 81;
- не гармонизированная терминология фармаконадзора Решения № 78 и Решения № 81.

Список источников

1. 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#7DC0K7>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/350671423>

3. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures (2013/C 223/01), 2013. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN)

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/a9f/6pdolvugmdjyglyi3a3b6gfpildve3ke/Ermishina_OS_p231.pdf

Пономаренко А.А.

Изменения модуля 3 регистрационного досье: анализ ошибок заявителей

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78) (далее – Правила) после регистрации лекарственного препарата или приведения регистрационного досье в соответствие в референтном государстве держатель регистрационного удостоверения может вносить изменения в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата (далее – внесение изменений), которые могут потребоваться в целях обеспечения соответствия производства и контроля качества лекарственного средства современному уровню общепринятых научных методов. При этом вносимые в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата изменения не должны менять положительное соотношение «польза – риск» лекарственного препарата [1].

Цель работы – анализ ошибок заявителей при внесении изменений в материалы регистрационного досье в соответствии с Дополнением V Приложения № 19 к Правилам.

Отметим, что при подготовке документов для внесения изменений в материалы регистрационного досье необходимо обращаться не только к Правилам, но и использовать в работе различные руководства, в том числе Руководство по разработке и производству активных фармацевтических субстанций [2], Руководство по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов [3], Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата [4] и др.

Все наиболее распространенные ошибки, допускаемые заявителями, условно можно разделить на следующие пять групп:

1) несоответствие информации, приведенной в Заявлении о внесении изменений (далее – Заявление), сопроводительном письме или пояснительной записке, фактически вносимым в регистрационное досье изменениям;

2) классификация вносимого в материалы регистрационного досье изменения выбрана неверно;

3) отсутствие внесения изменений в сопряженные документы регистрационного досье;

4) неактуальные версии документов не исключены из материалов регистрационного досье;

5) несоблюдение необходимых условий / непредоставление необходимых документов и т.д.

Рассматривая 1-ю группу типичных ошибок, следует отметить, что информация, приведенная в Заявлении, должна соответствовать данным в сопроводительном письме (пояснительной записке) и фактически вносимым в регистрационное досье изменениям. В соответствии с Правилами, в рамках процедуры внесения изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат основополагающим документом является Заявление, в котором должны быть отражены все вносимые в регистрационное досье изменения с приведением соответствующего кода изменения. Зачастую заявитель не отражает в Заявлении все вносимые изменения или же не приводит классификацию вносимого изменения (не указывает код и тип изменения) и прочее, что недопустимо в соответствии с Правилами.

Неверно выбранная классификация вносимого изменения (2-я группа ошибок) приведет к тому, что не будут соблюдены необходимые условия и в материалах регистрационного досье будет отсутствовать или не полностью будет представлена необходимая документация, следовательно, в соответствии с Правилами, внести изменение в материалы регистрационного досье будет невозможно.

Также при внесении изменений заявитель зачастую забывает актуализировать сопряженные разделы регистрационного досье (3-я группа типичных ошибок), при этом, согласно Дополнению V

Приложения № 19, практически во всех изменениях при представлении документации приведено указание «Поправка к соответствующему разделу досье» [1], т.е. необходимо обновить соответствующие разделы регистрационного досье с учетом вносимых изменений. В соответствии с Правилами регистрационное досье должно содержать актуальную информацию, что в данном случае не выполняется.

Как известно, при внесении изменений неактуальные версии документов регистрационного досье должны быть исключены (4-я группа ошибок), однако при экспертизе регистрационного досье эксперты довольно часто сталкиваются с тем, что разделы регистрационного досье содержат несколько актуальных версий, тогда как с учетом вносимых изменений в разделе должен быть только один актуальный документ, например: раздел с описанием технологического процесса производства, или раздел, содержащий информацию о размерах серий, или раздел, содержащий нормативный документ по качеству и т.д. [1, 2]. В данном случае оценить вносимые изменения не представляется возможным, поскольку непонятно, с какой из двух актуальных версий необходимо работать.

Несоблюдение необходимых условий или непредоставление необходимых документов (5-я группа ошибок). В соответствии с Дополнением V Приложения № 19 к Правилам для каждого кода изменения приведен перечень условий, которые должны быть соблюдены, а также перечень документов, которые должны быть представлены. Однако при анализе вносимого изменения можно столкнуться с тем, что необходимые документы в регистрационном досье отсутствуют, например, данные по изучению стабильности при увеличении срока годности и т.п. [1, 3]. Или можно увидеть, что условия не выполняются (заявитель даже может сам об этом написать). Перечисленное выше противоречит Правилам, поскольку при выборе соответствующего кода изменения необходимо убедиться, что все условия соблюдаются, и представить необходимую документацию [1].

Данные ошибки применимы ко всем видам изменений, вносимых в материалы регистрационного досье, как в части активной фармацевтической субстанции, так и в части лекарственного препарата.

Список источников

1. 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#7DC0K7>
2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 26 «О Руководстве по разработке и производству активных фармацевтических субстанций». <https://docs.cntd.ru/document/573225491>
3. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.01.2019 № 3 «О Руководстве по производству готовых лекарственных форм лекарственных препаратов». <https://docs.cntd.ru/document/552253782>
4. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «О Руководстве по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата». <https://docs.cntd.ru/document/551086559>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/a07/cjne0qe09pnnuqmbf2w8yajfp29zvot6/Ponomarenko_AA_p231.pdf

Практика применения требований и рекомендаций ЕЭК в области оценки лекарственных препаратов

Горячев Д.В.

Состояние вопроса по введению ускоренной и условной регистрации для лекарственных препаратов, применяемых на территории Российской Федерации

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Регистрация лекарственных препаратов (ЛП) в Российской Федерации в настоящий момент проводится в рамках правил Евразийского экономического союза (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [1], далее – Правила). Процедуры регистрации по национальным нормам, за исключением Постановления Правительства № 441 [2], в настоящий момент не предусмотрено.

Предложения к включению изменений, связанных с введением процедуры регистрации на условиях регистрации в исключительных случаях и ускоренной регистрации прошли обсуждение на Рабочей группе по лекарственным препаратам Евразийской экономической комиссии (ЕЭК), а также общественное обсуждение, и в настоящий момент подготовлены в рамках внесения изменений в Решение Совета ЕЭК № 78 [1] для утверждения на Совете ЕЭК.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России – автор указанных документов и активно подготавливало их на протяжении 2020 г. с неоднократным обсуждением проектов на соответствующей Рабочей группе ЕЭК по лекарственным средствам в кооперации с представителями как регуляторных органов стран Евразийского экономического союза, так и производителей ЛП.

В итоге предлагается введение или уточнение следующих процедур.

1. Регистрация с установлением пострегистрационных мер (Решение Совета ЕЭК № 78, раздел VII.I).

2. Регистрация в исключительных случаях (Решение Совета ЕЭК № 78, раздел VII.II, Приложение № 1, раздел 11 и Приложение № 25).

3. Условная регистрация (Решение Совета ЕЭК № 78, раздел VII.III и Приложение № 26).

4. Ускоренная экспертиза (Решение Совета ЕЭК № 78, раздел VII.IV и Приложение № 27).

Для процедуры «Регистрация в исключительных случаях» (Решение Совета ЕЭК № 78, раздел VII.II, Приложение № 1, раздел 11 и Приложение № 25) в пункте 120.1 основного текста Правил указано, что «в исключительных случаях и после консультации с заявителем регистрация может быть осуществлена на определенных условиях, в частности затрагивающих безопасность ЛП, уведомление уполномоченных органов государств-членов о каждом инциденте в связи с его применением и принимаемые меры. Регистрация может быть осуществлена, если заявитель сможет доказать, что он не способен предоставить исчерпывающие данные об эффективности и безопасности ЛП в нормальных условиях его применения в силу объективных проверяемых причин, которые должны соответствовать одному из оснований, установленных в разделе 11 Приложения № 1. Продолжение нахождения ЛП (объекта процедур, описанных в настоящем пункте) на рынке Союза должно зависеть от ежегодной переоценки таких условий, проводимой ежегодно уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства-члена, с подготовкой экспертного отчета по оценке ЛП».

В Регистрационном досье для заявлений на регистрацию в исключительных случаях (Приложение № 1, раздел 11) указано, что если Регистрационное удостоверение лекарственного препара-

та может выдаваться при условии выполнения определенных особых обязанностей в том случае, если заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно представить полные данные об эффективности и безопасности ЛП при обычных условиях его применения по одной из следующих причин:

- 1) показания к применению данного ЛП встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности ЛП;
- 2) при текущем состоянии научных знаний не может быть представлена исчерпывающая информация об эффективности или безопасности ЛП;
- 3) получение информации об эффективности или безопасности ЛП будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Указанные особые обязанности могут включать следующее:

- 1) заявитель должен завершить в срок, установленный уполномоченным органом референтного государства-члена, определенную программу исследований по безопасности или эффективности, результаты которой позволяют провести повторную оценку соотношения «польза – риск»;
- 2) рассматриваемый ЛП может отпускаться только по рецепту и применяться в определенных случаях только под строгим медицинским наблюдением, возможно в больнице, а в случае радиофармацевтических препаратов – под наблюдением имеющего соответствующее разрешение лица;
- 3) инструкция по медицинскому применению, общая характеристика лекарственного препарата, регистрационное удостоверение и любая медицинская информация должны содержать обращение, которое привлекает внимание медицинского работника к тому факту, что имеющиеся данные о рассматриваемом ЛП недостаточны в части подтверждения определенных аспектов его эффективности или безопасности.

Приложение № 25 описывает процедуру и содержит указания по научной оценке оснований и условий для осуществления регистрации в исключительных обстоятельствах.

Процедура применяется к заявлениям на регистрацию ЛП для медицинского применения, входящих в сферу применения настоящих Правил.

В рамках Условной регистрации (Решение Совета ЕЭК № 78, раздел VII. III, Приложение № 26, соответствует существующей в Европейском агентстве лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) процедуре Conditional marketing authorization) предлагается регистрация препаратов по неполным клиническим данным с возможным одновременным применением ускорения сроков экспертиз по процедуре «Ускоренной регистрации». При этом такая возможность представляется ЛП, предназначенным для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний, а регистрация может быть осуществлена при условии, что польза от более ранней доступности рассматриваемого ЛП на рынке превышает риск, связанный с отсутствием исчерпывающих данных. Под неудовлетворенными медицинскими потребностями понимается состояние, для которого в Евразийском экономическом союзе нет одобренного уполномоченными органами разрешенного и признанного эффективного метода диагностики, профилактики или лечения, либо применение подаваемого на условную регистрацию ЛП будет обладать существенным преимуществом перед уже одобренным уполномоченными органами методом диагностики, профилактики или лечения.

В данном случае ускоренная регистрация может применяться для следующих категорий ЛП: орфанных; предназначенных исключительно для применения детьми; представляющих особую значимость для здоровья населения и в частности при отсутствии эффективных методов оказания медицинской помощи в государствах-членах, определяемых Экспертным комитетом по лекарственным средствам.

Прилагаются первоначальные проекты указанных документов, которые в настоящий момент претерпели редакционные изменения и, пройдя общественное обсуждение, находятся в распоряжении Секретариата ЕЭК по лекарственным средствам для подготовки конечных этапов утверждения.

Список источников

1. 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>

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» (с изменениями на 30.12.2022). <https://docs.cntd.ru/document/564603485#64U0IK>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/8bd/azr309o3qv4aipgucm31lm0d2x962o9z/Goryachev_DV_p231.pdf

Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д.

Доклиническая оценка безопасности при изменении лекарственной формы и пути введения препарата

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Основные стратегии управления жизненным циклом лекарственного препарата (ЛП) со стороны фармацевтической компании – новое терапевтическое применение и создание новых продуктов путем изменения лекарственной формы (ЛФ) [1]. Это может потребовать изменения пути введения ЛП и создания соответствующей ЛФ. При разработке гибридного лекарственного препарата (ГЛП) возможно изменение ЛФ и пути введения препарата. В зависимости от клинических последствий изменения ЛФ и пути введения ЛП может потребоваться проведение дополнительных доклинических исследований (ДКИ) различного объема.

Цель работы – определение объема ДКИ, необходимых при разработке дополнительных ЛФ и новых путей введения как для оригинальных ЛП, которые уже находятся на фармацевтическом рынке, так и для ГЛП.

Анализ научно-методической литературы показал, что наиболее полно рекомендации по объему ДКИ для новых ЛФ и путей введения содержатся в руководстве Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), посвященном доклинической оценке безопасности ЛП с новым составом и препаратов, разработанных для нового пути введения [2]. Эти рекомендации FDA предполагают, что неклинические оценки ранее одобренных лекарственных средств были адекватными и ДКИ проведены в соответствии с действующими стандартами. В противном случае может быть рекомендовано проведение дополнительных ДКИ для устранения любых допущенных недочетов в ранее проведенных исследованиях.

Прежде всего, спонсор должен проанализировать имеющуюся информацию о токсичности, чтобы определить, поддерживает ли она предлагаемое клиническое применение ЛП с новым составом или новый способ введения либо необходимо проведение дополнительных ДКИ. Поскольку все пути введения ЛП могут привести к системному воздействию, адекватность имеющейся информации о системной токсичности следует оценивать на основе сравнения системного воздействия после введения разных ЛП – с новым составом и ранее одобренного. Аналогичные требования содержатся в рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2020 № 33 [3], согласно которой при регистрации нового клинического пути введения следует выяснить, приведет ли это изменение к значительному снижению границы безопасности. Согласно Руководству для специалистов отрасли и аналитиков (раздел «Общие рекомендации») [2] изменения в рецептуре могут изменить фармакокинетику активного ингредиента ЛП, поэтому для новых составов рекомендуется адекватная оценка абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации. При изменении состава лекарственного средства и для нового пути введения необходимы сведения об исследовании общетоксического действия лекарственного средства с оценкой местной переносимости при использовании клинического пути введения. При создании ЛФ для подкожного, внутримышечного и ректального введения какие-либо дополнительные исследования, сверх изложенных в разделе «Общие рекомендации», не проводятся. Если предлагается дополнительная пероральная ЛФ для препарата, который уже применяется перорально, как правило, дополнительные ДКИ также не требуются. В случае ЛФ для внутривенного введения следует оценить совместимость препарата с кровью; ДКИ ЛФ для дермального применения (в том числе пластыри) включают оценку риска развития отсроченной гиперчувствительности, фотобезопасности, способности вызывать раздражение глаз. Если дермальное применение ЛП предлагается впервые, следует изучить токсичность при повторном применении с оценкой системных эффектов на негрызунах (предпочтительно на карликовых сви-

ных), а также данные об оценке кожной канцерогенности или обосновать ее отсутствие. При создании глазных ЛФ предоставляют сведения об изучении токсичности на двух видах животных с оценкой офтальмотоксичности, распределения в тканях глаза и системных эффектов. Для ушных ЛФ оценивают риск развития отсроченной гиперчувствительности, способность проникать через неповрежденную барабанную перепонку, воздействие на среднее и внутреннее ухо и в случае достижения данных областей – проводят электрофизиологическую аудиометрию, микроскопические исследования (включая цитоохлеограмму). Если впервые предлагается ингаляционное применение ЛП, необходимы исследования токсичности при повторном введении на двух видах животных и обоснование канцерогенной безопасности. В случаях ЛФ для интраназального применения ДКИ аналогичны таковым для ингаляционных ЛФ с дополнительной оценкой местной переносимости, способности проникать в мозг, минуя гематоэнцефалический барьер, потенциального поражения головного мозга. Для ЛФ для вагинального введения необходимы сведения о риске развития отсроченной гиперчувствительности и репродуктивной токсичности. Если предлагается ЛФ для введения в ротовую полость (буккально, лингвально и др.) рекомендуется оценить токсичность ЛП при случайном проглатывании (при отсутствии полноценных исследований при пероральном введении препарата).

В соответствии с Приложением № 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» [4] регистрационное досье ГЛП должно содержать дополнительные данные ДКИ. При разработке новых ЛФ и изменении пути введения представляется целесообразным использовать подходы, изложенные в Руководстве [2].

Список источников

1. Venneti K.C., Nalavade R.S., Jha S.S., Akshay S., Jaokar T., Gattu N. et al. Reformulation-focused life cycle management of the FDA-approved drugs. *J Biol Today's World*. 2020;9(3):216. <https://www.iom-cworld.org/articles/reformulationfocused-life-cycle-management-of-the-fdaapproved-drugs-53091.html>
2. Nonclinical safety evaluation of reformulated drug products and products intended for administration by an alternate route. Guidance for industry and review staff. Good Review Practice, 2015. <https://www.fda.gov/media/72246/download>
3. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 33 «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов». <https://docs.cntd.ru/document/573225495>
4. 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>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/299/2d3bewyxh7b4vhmbxxkscl2evv62fqov/Engalycheva_Subaeв_p231.pdf

Ерёменко Н.Н.

Экспертная оценка отчета по биоэквивалентности при регистрации и приведении в соответствие с правилами ЕАЭС

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Проведение исследований биоэквивалентности (БЭ) и экспертная оценка отчета по БЭ требуется в следующих случаях:

- регистрация лекарственного препарата (ЛП);
- внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного ЛП;
- на предрегистрационном этапе при существенном изменении состава, технологии производства ЛП;
- изменение лекарственной формы с немедленным высвобождением на лекарственную форму с модифицированным высвобождением;
- разработка комбинированных ЛП и в иных случаях [1].

Цель работы – формирование правильных подходов экспертной оценки отчета по БЭ при регистрации и приведении в соответствие с правилами Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Материалы и методы. Проведен всесторонний анализ соответствующих нормативных актов, законов, решений ЕАЭС, регламентирующих проведение экспертной оценки отчета исследований БЭ, а также результаты проведенных экспертиз в рамках работ по процедурам регистрации и приведения в соответствие с правилами ЕАЭС.

Результаты и обсуждение. При анализе документов, регламентирующих проведение экспертной оценки отчета исследования БЭ, отмечено, что в оформлении отчета следует руководствоваться положениями Решения Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» [1]. При заполнении отчета следует руководствоваться положениями Решения Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов» [2]. В Решении ЕЭК № 78 от 3 ноября 2016 г. «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [3] обозначены ситуации, когда при проведении экспертизы регистрационного досье ЛП изменение рассматривается как требующее переоценки соотношения «польза – риск» или не требующее [3, 5]. Так, если ЛП зарегистрирован в одном государстве – члене ЕАЭС и предназначен для обращения только на его территории, то при проведении экспертизы регистрационного досье ЛП в рамках процедуры приведения регистрационного досье ЛП в соответствие с требованиями ЕАЭС переоценка соотношения «польза – риск» не проводится. Напротив, в рамках процедуры приведения в соответствие с требованиями ЕАЭС для последующей регистрации по процедуре взаимного признания в государстве-члене, в котором данный ЛП не был зарегистрирован или подан на регистрацию в соответствии с законодательством государства-члена, проводится переоценка соотношения «польза – риск» ЛП. При этом клинические исследования (исследования БЭ) должны выполняться в соответствии с законодательством государств-членов [1, 2], а имеющиеся отчеты не обязательно приводить в соответствие с требованиями к оформлению текстов отчетов о клинических исследованиях, предусмотренными Правилами надлежащей клинической практики, а также с Правилами проведения исследований БЭ ЛП [1, 3, 5].

Заключение. Экспертная оценка отчета исследований БЭ проводится в соответствии с нормативными актами ЕАЭС. В рамках приведения в соответствие с требованиями Союза, в случае если ЛП зарегистрирован в одном государстве-члене и предназначен для обращения только на его территории, переоценка соотношения «польза – риск» ЛП не проводится. Однако в случае приведения в соответствие с требованиями Союза для последующей регистрации по процедуре взаимного

признания в государстве-члене, в котором данный ЛП не был зарегистрирован или подан на регистрацию, переоценка соотношения «польза – риск» ЛП проводится.

В данном случае отчет по БЭ должен соответствовать требованиям [2] (Приложения 6, 7) и [1] (Приложения 1–11).

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026110>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (с изменениями на 04.09.2020). <https://docs.cntd.ru/document/456026107>

3. 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>

4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 23.04.2021 № 34 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». <https://docs.cntd.ru/document/603604207>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/850/4s9thnxaqgwxbkpfxhygh0mo4yiwqni8/Eriomenko_NN_p231.pdf

Соловьева А.П.

Программы клинического изучения модифицированных лекарственных препаратов. Экспертные подходы

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Лекарственные формы дозирования с модифицированным высвобождением – это лекарственные формы, скорость и (или) место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) которых отличаются от таковых форм дозирования с немедленным высвобождением, вводимых тем же путем. Такая намеренная модификация достигается за счет специального дизайна и (или) методов производства [1].

Основные требования к дозе на препараты с модифицированным высвобождением отражены в Приложении № 10 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [2].

Разработка препарата лекарственной формы с модифицированным высвобождением (МЛФ), должна основываться на хорошо установленной клинической необходимости (например, повышении приверженности и (или) безопасности пациентов) и на единстве физиологических, фармакодинамических и фармакокинетических аспектов. Необходимо отметить основной принцип: объем исследований для данной лекарственной формы (ЛФ) различен, с учетом разных видов МЛФ в зависимости от стратегии разработки.

Регистрация лекарственного препарата с модифицированным высвобождением – это регистрация нового химического соединения

Следует предоставить соответствующие фармацевтические и химические данные, необходимые ДКИ и полный комплект клинических данных, включающий все этапы КИ I–III фазы. Для пероральной МЛФ нужно провести фармакокинетические исследования, цель которых – описать механизм контроля высвобождения действующего вещества (при однократном и многократном введении, влияние пищи, пропорциональность дозы). Для трансдермальной системы должны быть проведены исследования *in vitro* и *in vivo* для характеристики диффузии действующего вещества и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность; необходимо изучить раздражение кожи, сенсбилизацию, фототоксичность и адгезивность трансдермального пластыря. Внутримышечные (подкожные) депо-препараты: следует провести исследования *in vitro* и *in vivo* для оценки характеристик диффузии действующего вещества из внутримышечного (подкожного) депо и лимитирующей скорости стадии, определяющей системную биодоступность. Далее проводятся КИ эффективности и безопасности.

Действующее вещество зарегистрировано в составе препарата с другой скоростью высвобождения

Особенность фармакокинетических исследований в данном случае – это характеристика *in vivo* МЛФ, и применение только фармакокинетических данных может быть недостаточным для оценки соотношения «польза – риск» МЛФ по сравнению с соответствующими дозами обычной ЛФ. При изучении сравнительной клинической эффективности и безопасности должно быть подтверждение того, что МЛФ настолько же безопасна и эффективна, как и существующая ЛФ. Важно установить клиническое преимущество нового препарата, если заявлены подобные свойства, относительно зарегистрированного препарата с обычным высвобождением, при этом необходимо определить эффекты препарата на протяжении 24-часового периода, особенно в конце интервала дозирования.

Модифицированная лекарственная форма соответствует зарегистрированной лекарственной форме с модифицированным высвобождением

Для демонстрации биоэквивалентности требуется:

- 1) исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата, проводимое натощак;
- 2) исследование с однократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата, проводимое после приема очень жирной пищи;
- 3) исследование с многократным дозированием исследуемого препарата и референтного препарата [3, 4].

Если разрабатывается ЛФ с отсроченным высвобождением, то важно доказать, что действующее вещество не высвобождается непредвиденно из исследуемого препарата (для обеспечения предусмотренного места высвобождения), функциональные характеристики исследуемого и референтного препарата эквивалентны после однократного приема.

Крайне важно отметить, что при планировании регистрации линейки дозировок МЛФ необходимы исследования биоэквивалентности для всех дозировок, и только в ряде случаев возможен вариант исследования биоэквивалентности «крайних вариантов».

Для препаратов МЛФ, представляющих собой внутримышечные депо, необходимы исследования биоэквивалентности с однократным и многократным дозированием.

Исследование эквивалентности трансдермальных форм должно показывать сопоставимые или более высокие адгезионные свойства и подтверждать биоэквивалентность. Необходимо доказать, что воспроизведенная трансдермальная форма лекарственного препарата содержит то же количество действующего вещества, высвобождаемое в единицу времени, что и референтная трансдермальная форма лекарственного препарата.

Также важно учесть, что для модифицированных лекарственных препаратов тест сравнительной кинетики растворения имеет ряд особенностей, которые необходимо учитывать, и, помимо изучения в стандартных средах растворения, в соответствии с требованиями п. 122 Приложения № 10 к Решению Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 [2], должно проводиться высвобождение *in vitro* препарата в спиртовых растворах.

Список источников

1. 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>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» (с изменениями на 04.09.2020). <https://docs.cntd.ru/document/456026107>

3. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr. 1). 20 November 2014. <https://www.tga.gov.au/resources/resource/international-scientific-guidelines/international-scientific-guideline-guideline-pharmacokinetic-and-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms>

4. SUPAC-MR: Modified release solid oral dosage forms. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 1997. <https://www.fda.gov/media/70956/download>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/5be/i2dmwz9op1k7cddvj6tttoxvul9eni5c/Soloviova_AP_p231.pdf

Вельц Н.Ю.

План управления рисками и особенности его представления в регистрационном досье

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

С 6 декабря 2022 вступили в силу Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (ЕАЭС) (далее – Правила) в новой редакции. Раздел VI, посвященный системе управления рисками, претерпел существенные редакционные правки [1, 2].

Цель работы: обзор основных изменений рассматриваемых Правил, касающихся системы управления рисками, а также описание порядка представления плана управления рисками (ПУР) в регуляторные органы на различных этапах обращения лекарственного препарата (ЛП).

В соответствии с требованиями, ПУР как документ, описывающий систему управления рисками для одного либо нескольких ЛП с одним международным непатентованным названием в различных лекарственных формах, состоит из семи частей. Для эксперта, оценивающего ПУР, очень важно, чтобы документ по структуре и порядку изложения полностью соответствовал указанным Правилам.

В новой редакции изменения коснулись как содержания самого документа, что потребует значительной переработки текста ПУР, так и порядка представления его в составе регистрационного досье (РД) при процедурах приведения в соответствие, регистрации и внесения изменений[3].

Раздел Правил, описывающий представление ПУР в РД, основательно переработан. Необходимость представления ПУР законодательно закреплена п. 349 рассматриваемых Правил, исключения из которого указаны в п. 350 (рис. 1).

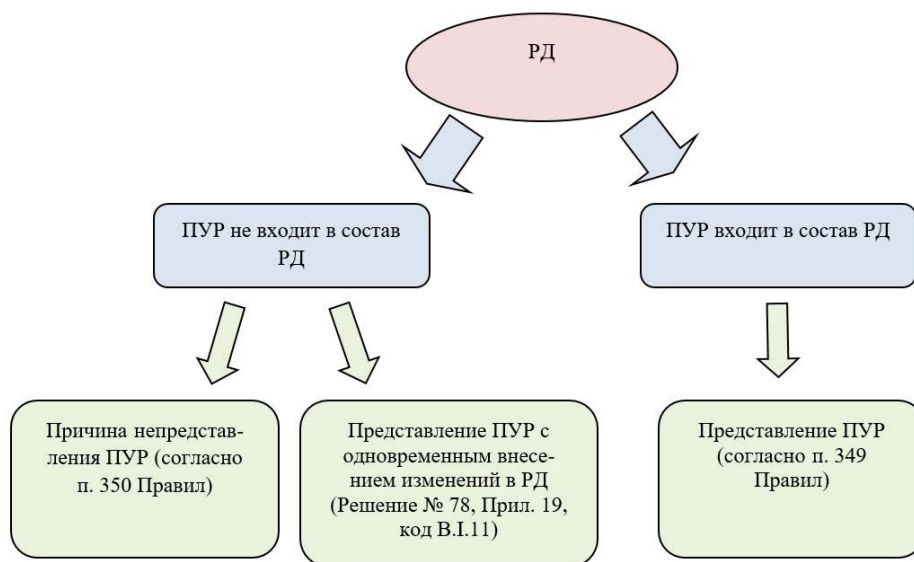


Рис. 1. Представление плана управления рисками (ПУР) в составе регистрационного досье (РД) в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Правилами)

Актуальным является вопрос представления ПУР на разных этапах жизненного цикла ЛП в регуляторные органы.

Для процедуры регистрации ЛП ПУР составляется в соответствии с п. 237 рассматриваемых Правил. Он подается в составе РД в Минздрав России. После регистрации при условии принятия

положительного решения по результатам проведения экспертизы Минздрав России выдает заявителю согласованный ПУР.

Если ПУР содержит материалы, относящиеся к дополнительным мерам минимизации рисков (дММР), то согласно п. 995 Правил заявитель перед подачей ПУР в Минздрав России получает от Росздравнадзора заключение о приемлемости предлагаемых дММР для данного ЛП, так как согласно п. 992 Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС именно уполномоченный орган государства-члена (в России это Росздравнадзор) принимает решение в отношении выбора соответствующих образовательных материалов и иных инструментов или методов по минимизации риска. Это заключение позволит экспертному учреждению рекомендовать ПУР одновременно с дММР к утверждению.

На пострегистрационном этапе держатель регистрационного удостоверения должен представлять информацию о выполнении дММР по согласованию с уполномоченными органами государств-членов, а также информировать указанные органы о любых изменениях, трудностях или вопросах, возникающих при реализации дополнительных мер МР. В Росздравнадзор предоставляется обновленная версия ПУР с оценкой и анализом эффективности приведенных (проводимых) мероприятий, а также при необходимости перечень корректирующих мероприятий. Новую версию ПУР после согласования с Росздравнадзором предоставляют в рамках изменения РД в Минздрав России. В составе документов заявитель должен указать, что информация о выполнении дополнительных мер была представлена и согласована с Росздравнадзором.

Если на пострегистрационном этапе возникла проблема по безопасности, оказывающая влияние на соотношение «польза – риск», то по запросу уполномоченного органа ПУР подается в Росздравнадзор, далее при согласовании документа уполномоченным органом – обновленный (либо новый) документ предоставляют в рамках изменения РД в Минздрав России. В составе документов заявитель должен указать, что данная версия ПУР изначально представлена (по конкретной причине) и согласована с Росздравнадзором.

Если изменение в ПУР на пострегистрационном этапе не связано с дММР либо с возникновением вышеуказанной проблемы по безопасности, новую версию ПУР подают в Минздрав России в составе пакета документов при заявлении на изменение РД.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (с изменениями на 19.05.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026106>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.05.2022 № 81 «О внесении изменений в Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/350671423>

3. Рождественский Д.А. Новая редакция Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС: что изменилось? *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(1):7–13. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-1-7-13>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/024/4e2vkulrkydhlq2amc4ee1f5wahrtmbr/Veltz_NYu_p231.pdf

Лабораторная экспертиза лекарственных средств

Кулешова С.И.

Представление материалов по валидации аналитических методик в регистрационном досье. Примеры оформления

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Валидационные исследования в настоящее время охватывают весь процесс производства лекарственных средств, в том числе и используемых аналитических методик для контроля критических стадий производства, а также качества конечной продукции. Валидация считается центральным элементом системы качества производства лекарственного средства в течение всего жизненного цикла конкретного продукта. Оценка материалов по валидации позволяет убедиться в правомерности использования практических деталей выполнения методики и в достоверности получаемых результатов [1–4].

Цели работы: обобщить необходимые требования, предъявляемые к материалам по валидации аналитических методик, представляемым в регистрационное досье; дать рекомендации по критериям пригодности и примеры оформления первичных данных для конкретных валидационных характеристик.

Объем представляемых материалов по валидации обусловлен статусом методики, т.е. является ли методика оригинальной, или валидированной, которую предполагается использовать за пределами целевой области ее применения, или же модификацией аттестованной методики. Следовательно, именно особенность методики и ее назначение определяют цель и план валидации/верификации, набор рабочих характеристик, которые планируется исследовать в процессе эксперимента, их критерии приемлемости. Для результатов эксперимента критерии приемлемости оценивают статистически, представляют первичные данные и прилагают иллюстративные материалы (рисунки спектров, копии хроматограмм и т.д.).

В материалах по валидации для оценки параметра «специфичность хроматографической методики» рекомендуется привести рисунки хроматограмм определяемого вещества, всех используемых растворов, а также растворов продуктов деструкции для подтверждения отсутствия интерференции пиков или зон адсорбции. Изучение линейности методики рекомендуется проводить одновременно с оценкой правильности и определением аналитической области. В отчете приводятся калибровочный график, регрессионное уравнение, полученное методом наименьших квадратов, коэффициент корреляции, наклон калибровочного графика, свободный член a (пересечение с осью ОУ на графике). Минимальные пределы аналитической области должны соответствовать установленным нормам [5]. При оценке правильности методики рекомендуется использовать что-то одно из перечисленного: способ плацебо или добавок, метод сравнения, статистическую оценку свободного члена уравнения регрессии a . При использовании первых двух способов представляется расчет концентрации известного добавленного количества определяемого вещества, стандартного отклонения или относительного стандартного отклонения при доверительной вероятности $P = 95\%$. Прецизионность методики, как правило, выражается величиной дисперсии, стандартного отклонения или коэффициента вариации серии измерений. В случае оценки внутрилабораторной прецизионности значимость или незначимость различий в результатах, полученных на разных приборах двумя или более аналитиками, сравнивают, например, по t -критерию Стьюдента. Валидационные параметры – предел обнаружения (limit of detection, LOD) и предел количественного определения (limit of quantitation, LOQ) – приводятся в материалах по валидации, как правило, хроматографических методик определения примесей. Если определение этих пределов основано на оценке «сигнал/

шум», для их обоснования достаточно представить соответствующие хроматограммы с указанием концентраций исследуемых растворов [6].

Рекомендуется материалы изучения устойчивости методики представлять с обоснованием стабильности используемых в методике растворов.

В заключении на основании полученных экспериментальных данных делается вывод о соответствии или несоответствии валидируемой методики заявленному целевому назначению.

Список источников

1. ICH Q2 (R1). Validation of analytical procedures: Text and methodology. Incorporated in Q2 (R1). Geneva, 2005.
2. ICH Q2 (R1). Validation of analytical procedures: Text and methodology. Incorporated in Q2 (R2). Geneva, 2005.
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (с изменениями на 14.07.2021). <https://docs.cntd.ru/document/456026099>
4. 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>
5. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств». <https://docs.cntd.ru/document/550738945>
6. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств (методические рекомендации): метод. рекомендации / под ред. Н.В. Юргель, А.Л. Младенцев, А.В. Бурдейн, М.А. Гетьман, А.А. Малин, В.В. Косенко. В сб.: Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Методические рекомендации. М.: Спорт и Культура – 2000, 2007.

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/112/kc57r6ubdvgdwfx5p3b2zuqe0k69dlg/Kuleshova_SI_p231.pdf

Ваганова О.А.

Общий подход к оформлению показателя «родственные примеси» для метода ВЭЖХ в нормативной документации

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Прохождение процедуры экспертизы качества образцов призвано соблюсти требование Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 [1] об исключении возможности двоякого толкования текстов методик и помочь унифицировать оформление раздела нормативной документации по показателю «родственные примеси» для метода ВЭЖХ с учетом обобщенного опыта экспертов, а также требований Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) [2], Фармакопеи ЕАЭС [3] и положений нормативных актов, связанных с экспертизой лекарственных средств.

Раздел проекта нормативной документации должен состоять из следующих блоков.

1. *Нормы.* В данном подразделе приводят допустимые нормы содержания примесей в соответствии с данными спецификации.

2. *Метод.* Указывают метод и приводят ссылку на соответствующую общую фармакопейную статью ГФ РФ или Фармакопеи ЕАЭС. Указание типа хроматографии и используемого детектора (кратко).

3. *Перечень примесей.* Приводят наименование и структурные формулы идентифицированных примесей, фигурирующих в требованиях нормы. Также рекомендуется приводить наименование и формулу веществ, используемых в качестве референсных веществ в методике, но не входящих в спецификацию.

4. *Оборудование.* Указывают ключевое оборудование, необходимое для проведения испытания. В ряде случаев целесообразно указывать конкретную модель и информацию о допустимости или недопустимости замены.

5. *Реактивы.* В соответствии с положениями п. 27 Решения № 151 ЕАЭС [1] для реактивов указывают: литеру *P* для фармакопейных реактивов (в случае оформления проекта нормативной документации в рамках подачи по ЕАЭС), квалификацию, производителя, каталожный номер, CAS-номер. Квалификация, производитель и прочая дополнительная информация приводится для реактивов, не описанных в фармакопее, а также если для выполнения испытания критично использовать реактив конкретной марки от конкретного производителя.

6. *Стандартные образцы.* Указывают стандартные образцы, вещества-свидетели, вещества-маркеры. Следует указать наименование стандартного образца, производителя, каталожный номер. Если используется стандартный образец, аттестованный самим производителем лекарственного средства, то указывают «стандарт фирмы» и приводят название самой фирмы.

7. *Приготовление растворов.* Описывают подробно приготовление всех используемых растворов. Нужно указать навески, объемы разведения, необходимые манипуляции. Для всех используемых растворов сроки годности и условия хранения указываются в обязательном порядке.

8. *Условия хроматографирования.* Приводят следующие данные: условия элюирования, время хроматографирования и время регистрации хроматограммы (при необходимости), температурный режим колонки и образцов, объем ввода пробы, условия детектирования, параметры интегрирования (при необходимости), указание колонки и предколонки в данном разделе остается на усмотрение Заявителя. В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные параметры, например, указание объема задержки градиента *dwell volume* или описание сложной инъекционной программы для проведения дериватизации в игле автосэмплера.

9. *Идентификация пиков.* Приводят информацию, необходимую для соотнесения пиков на хроматограммах. В простейшем случае указывают ориентировочное время удерживания основного вещества в минутах и относительные времена удерживания пиков идентифицированных примесей или пика, по которому проводят проверку разделяющей способности системы. В более сложных случаях представляют информацию в виде таблицы. При необходимости в таблице также указывают относительный фактор отклика примеси, используемый в расчетах. Если примесь не подлежит учету, то вместо фактора отклика указывают «—».

10. *Проведение испытаний.* Описывают ход проведения испытания. В самом простом случае приводят ориентировочную последовательность хроматографирования. Количество инъекций для каждого вводимого раствора позволяет понять время, требуемое на общую хроматографическую последовательность, рассчитать объемы всехготавливаемых растворов с учетом вводимой пробы и оценить возможность запуска требуемой полной последовательности с учетом срока годности анализируемых растворов. При приготовлении параллельных растворов из отдельных навесок указывают количество инъекций для каждого такого раствора.

11. *Проверка пригодности хроматографической системы.* Приводят критерии пригодности хроматографической системы в соответствии с положениями ОФС «Хроматография».

12. *Разметка пиков и интегрирование.* Приводят особенности разметки пиков на хроматограммах и параметры интегрирования пиков. В общем случае пик любой единичной примеси, который не полностью разделяется с основным пиком, предпочтительно размечать пиком-наездником. В частных случаях выбор разметки не полностью разделенных пиков должен учитывать профиль базовой линии (хроматограммы подвижной фазы, растворителя образцов, раствора плацебо); форму интересующих пиков на хроматограммах растворов индивидуальных веществ, модельных смесей и реальных образцов (фактор асимметрии пиков; характер размывания (выраженность) областей, соответствующих началу и концу пика; результаты валидации методики (оценка правильности методом «введено – найдено»). При необходимости расчета значений нормализованной площади пиков и суммы площадей всех интегрируемых пиков на хроматограммах веществ, характеризующихся сложным профилем, отдельные размеченные пики, элюирующиеся в единой группе, не полностью разделенных до базовой линии пиков, учитываются в любом случае (независимо от относительного содержания каждого отдельного пика внутри интегрируемой группы). При этом разметка пиков осуществляется путем опускания перпендикуляра к базовой линии.

13. *Расчет результатов.* Приводят методику оценки результата. Для расчетных формул следует приводить полную и сокращенную формы с расшифровкой множителей. Для расчета содержания примесей следует использовать расчетные формулы. Способ «сравнение площадей», широко применяемый в монографиях Европейской фармакопеи, использовать нежелательно, поскольку данный способ налагает ограничения на методики приготовления растворов в части близости навески к указанной в методике; при оценке суммы примесей или при наличии примесей с разными факторами отклика расчёт результатов фактически сводится к словесному описанию расчетной формулы; при наличии примесей, определяемых по своим стандартным растворам, данным способом невозможно оценить суммарное содержание примесей. Фактически метод сравнения площадей применим только в качестве предельного испытания для подтверждения отсутствия конкретной примеси на уровне, превышающем разрешенный.

14. *Рисунки хроматограмм.* В данном разделе помещают рисунки типичных хроматограмм инжестируемых растворов.

Список источников

1. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «О Руководстве по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата». <https://docs.cntd.ru/document/551086559>

2. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. XIV изд. Т. 1–2. М., 2018. <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/OFS.1.1.0013.15-Statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta.pdf>

3. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. Ч. 1. М., 2020. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err_13082020_100

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/c62/j7m43g0ipnzg1sbsauvfq5fi69h tf58/Vaganova_OA_02_p231.pdf

Ковалева Е.Л.

Органические примеси в новых и воспроизведенных лекарственных средствах

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Одна из важнейших составляющих качества лекарственных средств (ЛС) – их чистота. Контроль чистоты предусматривает, помимо прочего, оценку органических примесей.

Цель работы – сравнительный анализ требований Фармакопеи ЕАЭС, нормативно-правовых актов (НПА) ЕАЭС, Государственной фармакопеи Российской Федерации (далее – ГФ РФ) XIV издания и ведущих зарубежных фармакопей (Фармакопеи США (USP), Европейской (Ph. Eur.) и Британской (BP) к контролю органических примесей в лекарственных средствах.

В исследовании использованы методы сравнительного информационно-аналитического анализа.

Методологические подходы к контролю примесей имеют особенности для установления нормативных требований в оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратах (ЛП). Для установления нормы по примесям в новых ЛП следует исходить из средних значений содержания, полученных для всех серий (на этапах разработки, для клинических исследований, опытно-промышленные серии и промышленные серии) с учетом величины стандартного отклонения, возможности увеличения количества примеси при хранении образцов и при производстве ЛП [1]. Однако уровни идентификации и квалификации примесей установлены общими требованиями [2–5]. Оценка допустимого содержания родственных примесей в активных фармацевтических субстанциях и ЛП основана на максимальной суточной дозе действующего вещества. Этот международный подход принят в настоящее время в ГФ РФ и НПА ЕАЭС.

Вопросы контроля органических примесей в воспроизведенных лекарственных средствах требуют дальнейшего анализа. В ведущих зарубежных фармакопеях нередко качественный профиль примесей и пределы содержания одинаковых примесей различаются. Сопоставление профиля примесей лекарственного средства, описанного в нескольких фармакопеях, может быть затруднительно, так как в Ph. Eur. и USP буквенные обозначения и химические названия одной и той же идентифицированной примеси нередко различаются, а в монографии USP не включены структурные формулы примесей. В Фармакопее ЕАЭС [6] еще не введены частные фармакопейные статьи, поэтому приходится ориентироваться на Ph. Eur., USP, BP [2, 4, 5, 7]. В Ph. Eur. монографии на ЛП только начали включать. USP предусматривает возможность гибкого подхода к нормированию примесей в лекарственных средствах, и эта стратегия кажется предпочтительной, однако Государственная фармакопея Республики Беларусь и Государственная фармакопея Республики Казахстан основываются на Ph. Eur., определенной в качестве основной фармакопеи в ЕАЭС. Ph. Eur. при контроле органических примесей нередко использует стандартные образцы, включающие несколько идентифицированных примесей, что определяет необходимость работы только со стандартными образцами Ph. Eur. при использовании методик Ph. Eur.

Было показано, что особую группу препаратов составляют комбинированные ЛП, в составе которых может быть до 8 действующих веществ. Ни одна фармакопея не регламентирует, должны ли контролироваться все примеси каждого из действующих веществ в многокомпонентных ЛП, когда их число равно или превышает 4. Для двух- и трехкомпонентных препаратов при невозможности отнесения неидентифицированных примесей к тому или другому действующему веществу подходы ГФ РФ, USP и Ph. Eur. также различаются.

Все регламентируемые требования контроля органических примесей не распространяются на полусинтетические лекарственные средства и лекарственные средства, полученные способом ферментации. К этой группе относятся антибиотики, которые, как правило, являются жизненно необхо-

димыми лекарственными средствами. В ГФ РФ и USP общие правила регламентации примесей для них отсутствуют, тогда как в Европейском агентстве по лекарственным средствам в 2012 г. утверждено руководство, устанавливающее подходы к антибиотикам в части пределов для органических примесей. При пересмотре монографий и включении новых лекарственных средств Ph. Eur. старается выдерживать требования данного руководства.

Таким образом, несмотря на утверждение нового НПА [2] остается еще много вопросов по регламентации органических примесей в воспроизведенных и комбинированных ЛП, антибиотиках.

Список источников

1. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «О Руководстве по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата». <https://docs.cntd.ru/document/551086559>
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/OFS.1.1.0013.15-Statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta.pdf>
3. 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». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_428415/
4. European Pharmacopoeia. 10th ed.
5. United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38.
6. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1. Ч. 1. М., 2020. https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err_13082020_100
7. British Pharmacopoeia, 2022.

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/9fa/tjlf7ytuob36gxsr15t7wb4imqg6v6ky/Kovaliova_EL_p231.pdf

Прокопов И.А.

Оценка и контроль элементных примесей в лекарственных препаратах

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Гармонизация нормативно-правовой базы ЕАЭС с ведущими мировыми практиками как часть непрерывного процесса по совершенствованию подходов к обеспечению качества лекарственных средств требует от заявителей предоставления детализированных сведений обо всех потенциальных примесях лекарственных препаратов (ЛП), включая примеси элементов.

Предоставляемые в регистрационном досье данные должны содержать не столько констатацию наличия того или иного элемента в ЛП, сколько результаты риск-ориентированной оценки возможности контаминации ЛП элементными примесями, начиная с поиска потенциальных источников примесей, заканчивая перечнем мер, направленных на совершенствование текущих процессов мониторинга.

Загрязнение ЛП примесями элементов может происходить за счет отдельных источников, а также их комбинаций. Основные примеси элементов:

- примеси, возникающие в результате преднамеренного использования в процессе производства;
- примеси, не используемые в процессе производства преднамеренно, но присутствующие в исходных материалах;
- примеси, занесенные в результате взаимодействия с производственным оборудованием и в результате взаимодействия с материалами упаковки [1].

Определение общего загрязнения ЛП элементными примесями и составление итогового обзора должно быть основано на оценке рисков возможного загрязнения из каждого источника с учетом токсичности элемента, характеризующейся значениями допустимого суточного воздействия при определенном пути введения, и вероятности присутствия этого элемента в ЛП.

Элементы делятся на три категории в зависимости от их токсичности и вероятности присутствия в ЛП. На вероятность присутствия элементов влияют следующие факторы:

- вероятность использования в фармацевтических процессах;
- вероятность того, что элемент является соизолированной примесью с другими примесями элементов в используемых материалах;
- наблюдаемая распространенность элемента в природе и его экологическое распределение.

Наиболее токсичны для человека мышьяк, кадмий, ртуть и свинец. В связи со статусом этих четырех элементов в процессе оценки рисков необходимо проводить проверку на вероятность контаминации для всех потенциальных источников примесей элементов и всех путей введения.

При разработке методов контроля элементных примесей в ЛП следует учитывать принципы управления рисками при обеспечении качества, изложенные в Правилах надлежащей производственной практики [2]. Оценка рисков должна основываться на научных знаниях и принципах, объединять вопросы безопасности для пациентов, понимание природы ЛП и процесса его производства.

Выделяют три основных этапа процесса оценки рисков по содержанию элементных примесей в ЛП [3]:

- первый этап – идентификация известных и потенциальных источников примесей;
- второй этап – анализ наличия определенной примеси элемента в ЛП и сравнение его с установленным допустимым суточным воздействием;
- третий этап – обобщение и документирование данных оценки рисков, а также анализ приемлемости используемых мер контроля или определение дополнительных мер контроля, которые

могли бы использоваться для ограничения содержания примесей элементов в лекарственных средствах.

При оценке рисков заявитель должен использовать информацию о потенциальных элементных примесях, предоставленную поставщиками активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, материалов систем упаковки/укупорки и производственного оборудования. Кроме того, следует учитывать ряд факторов, которые также могут влиять на уровень содержания потенциальных примесей в ЛП, например, эффективность удаления примесей элементов на дальнейших этапах обработки.

Подробные принципы многофакторного анализа, применяемого для оценки рисков по содержанию элементных примесей, приведены в общей фармакопейной статье 2.3.10.0 «Примеси элементов» [4], введенной в действие Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 № 150 «О внесении изменений в фармакопею Евразийского экономического союза». Итогом проведенной работы по оценке рисков является общий отчет как часть раздела 3.2.P.5.5 «Характеристика примесей», включающий в себя сведения об элементных примесях, их источниках и критериях приемлемости.

Список источников

1. ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities. Step 2b, 2020. EMA/CHMP/ICH/353369/2013. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3d-elemental-impurities-scientific-guideline#current-effective-version-section>
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (с изменениями на 14.07.2021). <https://docs.cntd.ru/document/456026099>
3. Руководство по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях (проект). <https://eec.eaunion.org/upload/medialibrary/414/Rukovodstvo-po-izucheniyu-primeseiy.pdf>
4. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 № 150 «О внесении изменений в Фармакопею Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/352073417>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/0f2/mpmuamavbrhxl3i5afv3z3bj21msia/Prokopov_IA_p231.pdf

Матвеева О.А.

Контроль генотоксичных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

В последние годы за рубежом большое внимание уделяется определению и нормированию генотоксичных примесей в лекарственных средствах (ЛС), которые оказывают крайне негативное влияние на здоровье человека, так как даже в незначительных количествах (в концентрации 1 ppm) могут инициировать генетические мутации, хромосомные разрывы, перестройку хромосом и способны провоцировать возникновение онкологических заболеваний [1]. Повреждения молекулы ДНК приводят к таким явлениям, как канцерогенез, мутагенез, тератогенез и цитотоксичность.

Цель работы – анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих подходы к оценке и контролю генотоксичных мутагенных примесей в лекарственных препаратах (ЛП) и активных фармацевтических субстанциях (АФС), принятых в рамках Евразийского экономического союза.

Источники органических генотоксичных примесей в ЛС: исходные материалы, побочные продукты, промежуточные продукты, продукты деградации и реагенты. К потенциальным генотоксичным (канцерогенным) соединениям относятся вещества, содержащие функциональные группы – ароматические, алкильные, группы гетероатомов [2].

Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска, Решение № 23) применимо как для новых АФС и новых ЛП, находящихся на этапе клинической разработки или в процессе регистрации, так и для зарегистрированных ЛП в определенных случаях [3]. Оценка потенциального канцерогенного риска, связанного с мутагенными примесями, в зарегистрированных ЛП проводится при изменении:

- химических свойств, процесса производства и контроля качества АФС;
- состава, процесса производства, лекарственной формы ЛП;
- области клинического применения или показания к применению ЛП и в других случаях, указанных в Руководстве [3].

В данном Руководстве безопасной для пожизненного применения считается допустимая доза мутагенной примеси, основанная на пороге токсикологической угрозы и составляющая 1,5 мкг в день. Предусмотрено установление предельных норм содержания мутагенных примесей путем оценки типоспецифического риска на основании расчетов с использованием канцерогенной активности и линейной экстраполяции либо с использованием подхода, основанного на установлении дозы, не приводящей к развитию наблюдаемых эффектов, или на расчете разрешенной дневной экспозиции примеси. Данные подходы к оценке риска мутагенных примесей одинаковы для всех путей введения ЛП [3].

Руководством установлены единые допустимые дозы мутагенных примесей для ЛС, предназначенных для клинических исследований, представляемых с целью регистрации и ранее зарегистрированных, не предназначенных для пожизненного применения, для которых возможно установление более высоких доз мутагенных примесей. Дополнительно приведены допустимые дозы для ЛС, содержащих несколько мутагенных примесей. При определении суточной дозы для нескольких мутагенных примесей учитываются только примеси класса 2 и класса 3, указанные в спецификации на АФС (ЛП) и не учитываются примеси, относящиеся к классу 1. Кроме того, содержание продуктов деградации следует контролировать в индивидуальном порядке, на них не распространяются приведенные допустимые дозы.

Для контроля мутагенных технологических примесей в АФС предложено четыре потенциальных варианта разработки стратегии контроля примесей. Первый вариант предусматривает рутинный или периодический контроль мутагенных примесей в АФС. Периодический контроль может применяться, только если будет доказано, что содержание мутагенных примесей в АФС составляет менее 30% от допустимого предела содержания примесей не менее чем в 6 последовательных опытно-промышленных или 3 последовательных промышленных сериях субстанции. Второй и третий варианты предполагают контроль мутагенных примесей в исходном сырье или промежуточных продуктах, при этом нормативные требования могут быть установлены на уровне или ниже допустимого предела, или выше допустимого предела содержания примесей. Последний вариант не предусматривает проведение дополнительных аналитических исследований и подходит для нестабильных по своей природе примесей или примесей, появляющихся на начальных стадиях синтеза, которые в дальнейшем эффективно удаляются [3].

Контроль мутагенных примесей, которые являются продуктами деградации, должен быть включен в Спецификации на АФС или ЛП.

Таким образом, Руководство [3] является документом, в котором определены подходы к классификации, квалификации, контролю и токсикологической оценке риска потенциальных генотоксичных примесей в ЛС в рамках Евразийского экономического союза.

Список источников

1. McGovern T., Jacobson-Kram D. Regulation of genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products. *TrAC Trends Anal Chem.* 2006;25(8):790–5. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2006.06.004>
2. Müller L., Mauthe R.J., Riley C.M., Andino M.M., de Antonis D., Beels C, et al. A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;44(3):198–211. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.12.001>
3. 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». https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0102856/pd_10052018

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/6b6/87n6cnemistre41d7gzfchmeo94s5ryx/Matveeva_OA_p231.pdf

Турундаева А.А.

Организационные вопросы, связанные с представлением и возвратом образцов лекарственных средств в рамках проведения экспертизы качества по заданиям Минздрава России и испытаний для подтверждения соответствия качества требованиям нормативной документации с целью ввода в гражданский оборот

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Для обеспечения гарантии поступления в российскую систему здравоохранения эффективных, безопасных, качественных лекарственных препаратов Испытательный центр экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – Испытательный центр) проводит экспертизу качества лекарственных средств в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» с изменениями на 28 апреля 2023 г. (далее – ФЗ-61) и Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» с дополнениями и изменениями (далее – Решение Совета ЕЭК) [1, 2].

Другая задача Испытательного центра – проведение испытаний с целью подтверждения соответствия качества лекарственных препаратов требованиям нормативной документации при вводе в гражданский оборот в соответствии с положениями Федерального закона Российской Федерации от 28 ноября 2018 г. № 449-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения» [3]. Исходя из требований Постановления Правительства Российской Федерации от 26 ноября 2019 г. № 1510 «О порядке ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения» (с изменениями на 15 декабря 2020) (далее – Постановление № 1510), испытания должны проводиться аккредитованными в соответствии с законодательством Российской Федерации федеральными государственными бюджетными учреждениями, подведомственными Министерству здравоохранения Российской Федерации или Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения [4]. Испытательный центр аккредитован в национальной системе аккредитации в соответствии с заявленной областью аккредитации с 2003 г.

Для проведения экспертизы качества или испытаний с целью подтверждения соответствия качества в Испытательный центр необходимо представить: образцы лекарственного препарата, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов лекарственных средств, комплект сопроводительных документов [2].

Для оптимизации процесса сдачи–приемки образцов лекарственных препаратов эксперты Испытательного центра готовят предварительный расчет образцов, который доступен заявителю в личном кабинете на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – Учреждение). После опубликования расчета у Заявителя появляется возможность записи на прием.

Срок сдачи образцов в рамках проведения экспертизы по национальной процедуре регламентирован ФЗ-61 и исчисляется со дня получения решения уполномоченного федерального органа исполнительной власти о проведении экспертизы. При внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, данный срок составляет 90 календарных дней; при включении в Государственный реестр лекарственных средств фармацевтической субстанции, произведенной для реализации, данный срок составляет 15 рабочих дней [1].

В рамках проведения экспертизы качества в соответствии с Решением Совета ЕЭК количество образцов и срок их сдачи согласуются с экспертной организацией [2]. Процесс согласования осуществляется в электронном виде через информационную систему Учреждения в личном кабинете заявителя. В случае несогласия с предварительным расчетом у заявителя есть возможность выразить свою мотивированную позицию. Возражения рассматриваются экспертами, сообщение о возможности или невозможности корректировки расчета направляется по электронной почте заявителю.

При проведении испытаний для подтверждения соответствия качества с целью ввода в гражданский оборот заявитель должен представить запрашиваемые образцы и реквизиты документа, подтверждающего факт уплаты платежа за оказание услуги по проведению испытаний, в федеральное учреждение в срок, не превышающий 30 рабочих дней со дня получения запроса федерального учреждения [4].

При проведении экспертизы качества в соответствии с ФЗ-61 количество образцов, необходимое для проведения экспертизы, определяется в соответствии со следующими нормативными документами: ГФ РФ ОФС.1.1.0004.15 «Отбор проб», ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [5, 6]; ГОСТ ISO/IEC 17025—2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» [7]. При этом в соответствии с Решением Совета ЕЭК образцы лекарственных препаратов, специфические реагенты и другие материалы представляются в количествах, необходимых для проведения не более чем трехкратного анализа в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству лекарственных препаратов или иными спецификациями, входящими в состав регистрационного досье [2]. В соответствии с требованиями Постановления № 1510 экспертное учреждение определяет количество образцов лекарственного препарата, необходимое для проведения испытаний в целях выдачи протокола испытаний, а также при необходимости количество образцов фармацевтической субстанции, тест-штаммов микроорганизмов, культур клеток, образцов веществ, применяемых для контроля качества лекарственного препарата путем сравнения с ними исследуемого лекарственного препарата, необходимых для двукратного воспроизведения методов контроля качества [4].

Подробная информация о требованиях к образцам лекарственных средств и комплекту сопроводительных документов при проведении экспертизы качества лекарственных средств в рамках выполнения заданий Минздрава России размещена на официальном сайте Учреждения в личных кабинетах заявителей.

Вся необходимая информация для заявителя по вопросам проведения испытаний с целью подтверждения соответствия качества лекарственных препаратов требованиям нормативной документации при вводе в гражданский оборот (требования к оформлению и формированию комплекта документов, для оформления заявки на работы при вводе их в гражданский оборот, контактная информация и прочее) представлена на официальном сайте Учреждения.

Принятые образцы лекарственных препаратов, оставшиеся после проведения лабораторных испытаний и соответствующие установленным обязательным требованиям к их качеству, по истечении 6 мес. после завершения экспертизы или выдачи протокола испытаний могут быть возвращены заявителю. Для этого необходимо направить на электронную почту kabinet@expmed.ru официальное письмо на имя заместителя генерального директора Учреждения, оформленное на бланке заявителя. В случае отсутствия обращения в течение 1 мес. после истечения срока хранения образцы подлежат утилизации.

Список источников

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 28.04.2023). <https://docs.cntd.ru/document/902209774>

2. 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>

3. Федеральный закон Российской Федерации от 28.11.2018 № 449-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201811280057>

4. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.11.2019 № 1510 «О порядке ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения» (с изменениями на 15.12.2020). <https://docs.cntd.ru/document/563879861>

5. ОФС.1.1.0004.15 Отбор проб. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/08/1.1.4._-OFS.1.1.0004.15-Otbor-prob.pdf

6. ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. В кн.: Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018. <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/OFS.1.1.0013.15-Statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-eksperimenta.pdf>

7. ГОСТ ISO/IEC 17025–2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». <https://docs.cntd.ru/document/1200166732>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/7a6/kin7d5j9yj3z9htb1o2yuu3ekq6mlgn/Turundaeva_AA_p231.pdf

Актуальные вопросы разработки и регистрации биологических лекарственных препаратов

Горенков Д.В., Солдатов А.А.

Разработка и регистрация биологических препаратов для профилактики в чрезвычайных условиях (на примере препаратов, применяемых для борьбы с COVID-19)

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Условия пандемии 2020 г. потребовали применения особых подходов к регистрации медицинских иммунобиологических препаратов для профилактики COVID-19, оценке их иммуногенности, профилактической и реальной эффективности, в том числе с учетом появления мутантных штаммов SARS-CoV-2.

Цель работы – обзор современных подходов к разработке и регистрации вакцин против COVID-19 в России с учетом мирового опыта и имеющейся отечественной законодательной базы, касающейся особенностей обращения лекарственных средств в условиях чрезвычайной ситуации.

С целью быстрого вывода препаратов для профилактики COVID-19 на рынок в условиях активного эпидемического процесса необходимо ускорение их регистрации, которое возможно за счет следующих факторов:

- 1) параллельного проведения клинических исследований (КИ) и доклинических исследований (ДКИ), модификации и совмещения различных фаз КИ (бесшовный и адаптивный дизайны);
- 2) сокращения сроков экспертизы или проведения экспертизы по мере поступления данных (процедура rolling review в ЕС);
- 3) регистрации «на условиях» (на основании сокращенного объема данных при условии, что впоследствии необходимые исследования будут завершены и регистрационное досье будет дополнено соответствующими данными).

При этом стоит отметить, что ведущие мировые регуляторы не допускают регистрации новой вакцины, даже по чрезвычайным обстоятельствам, без предоставления первичных данных III фазы, т.е. данных по протективности вакцины.

Механизм условной регистрации существует в рамках Евразийского экономического союза и может использоваться в том числе в отношении препаратов для применения при угрозе здоровью населения, признанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) или уполномоченным органом государства-члена [1]. В России, согласно Постановлению Правительства от 03.04.2020 № 441 (далее – Постановление), допускается временная регистрация медицинских иммунобиологических препаратов против COVID-19 уже после I–II фазы КИ иммуногенности и безопасности и проводится в срок до 20 рабочих дней. При этом возможно предоставление краткого отчета о КИ, если на доклиническом этапе показан благоприятный эффект препарата на нескольких видах животных, в том числе на одном крупном виде (приматах) [2]. Ввиду отсутствия установленных иммунных коррелятов защиты, особенно на животной модели, проведение исследований эффективности с контрольным заражением животных обязательно. Кроме того, в рамках ДКИ должны быть проведены исследования по подбору доз, предполагаемых к изучению с участием человека.

После получения временного регистрационного удостоверения на разработчика налагается обязанность проведения КИ по оценке протективной (профилактической) эффективности зарегистрированной вакцины (условие, устанавливаемое при первичной регистрации). Стандартно это рандомизированные двойные слепые исследования с предпочтительной рандомизацией 1:1; основная конечная точка – лабораторно подтвержденные симптоматические случаи COVID-19 [3]. В

условиях распространения мутантных штаммов в качестве соперничных конечных точек можно использовать эффективность в отношении предотвращения тяжелых случаев, госпитализаций и смертей. Так как иммунологически «наивная» прослойка населения крайне мала, можно балансировать группы исследования по таким параметрам, как уровень специфических антител к SARS-CoV-2 до введения вакцины, лабораторно подтвержденный COVID-19 в анамнезе, предыдущая вакцинация зарегистрированной вакциной. При наличии вакцин с доказанной эффективностью их следует использовать в качестве контроля вместо плацебо.

Появление новых штаммов, которые могут избегать иммунного ответа, ставится вопрос о разработке вакцин против потенциально опасных вариантов. В США и ЕС модифицированные вакцины были зарегистрированы в 2022 г. и первоначально использовались только при ревакцинации. С 18 апреля 2023 г. в США как для первичной вакцинации, так и для ревакцинации применяются только модифицированные бивалентные вакцины, содержащие в своем составе в том числе вариант штамма «омикрон» ВА.4 и ВА.5.

Так, ВОЗ и ведущими регуляторами – Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) – реализован подход, согласно которому для антигенной модификации состава вакцин с установленной протективной эффективностью обычно не требуются ДКИ и КИ протективности, достаточно КИ сравнительной иммуногенности с немодифицированной вакциной. При утверждении обновленного состава заявитель предоставляет план по сбору пострегистрационных данных оценки эффективности и безопасности в реальных условиях применения (обсервационные наблюдения) [4, 5].

В России, согласно Постановлению, для смены штаммового состава заявитель предоставляет, помимо прочего, следующие документы:

- результаты ДКИ протективной эффективности и безопасности;
- результаты оценки реактогенности и иммуногенности (с участием не менее 50 здоровых добровольцев), которые могут быть получены без утверждения протокола для проведения КИ;
- гарантийное письмо о проведении КИ с целью демонстрации эффективности и безопасности против нового штамма, в период после утверждения изменения [2].

Заявителям стоит обращать внимание на соответствие вносимых изменений циркулирующим в популяции вариантам вируса; при этом официального органа, определяющего список актуальных для России штаммов SARS-CoV-2, не существует, в связи с чем на данном этапе предпочтительно руководствоваться информацией ВОЗ.

В январе 2023 г. FDA приняла решение о возможном упрощении обновления штаммового состава – его предлагается выбирать ежегодно для всех вакцин от COVID-19 с целью массовой ежегодной вакцинации перед сезоном простуд. В случае подтверждения своей эффективности данный подход может быть востребован и другими странами. Однократная вакцинация одновременно с гриппозной кампанией, будучи экономически эффективной, повысит комплаентность и соответственно охват населения иммунизацией.

Список источников

1. 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>

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения забо-

леваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» (с изменениями на 30.12.2022). <https://docs.cntd.ru/document/564603485#64U0IK>

3. WHO. Considerations for evaluation of COVID-19 vaccines (Revised). Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines. 30 March 2022. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Considerations_Assessment_Covid-19_Vaccines_v30March2022.pdf

4. WHO. Considerations for evaluation of modified COVID-19 vaccines. Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines. Appendix to revised Considerations for evaluation of COVID-19 vaccines for prequalification or emergency use listing. 30 March 2022. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Appendix_Evaluation_Modified_Covid-19_Vx_v30Mar2022.pdf

5. WHO. Interim statement on decision-making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines. 17 June 2022. <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/c84/767ywbnlkfjcy5nomqo6aygmrqi53qra/Gorenkov_DV_Soldatov_AA_p231.pdf

Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Алпатова Н.А., Мосягин В.Д.

Основные требования к оценке иммуногенности биотерапевтических препаратов

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Лекарственные препараты, разработанные на основе достижений биотехнологии, активный компонент которых рекомбинантные белки или пептиды, т.е. биотехнологические лекарственные препараты (БТП) (в настоящее время используется термин биотерапевтические лекарственные препараты), широко и успешно применяются для лечения тяжелых заболеваний с хроническим течением и риском развития инвалидизирующих состояний. Используются при аутоиммунных заболеваниях, в онкогематологии, при лечении солидных опухолей, некоторых орфанных заболеваний (гемофилия, соматотропная недостаточность и др.), применяются длительно, в ряде случаев в качестве заместительной терапии. Несмотря на успешность терапевтического применения БТП, оно может сопровождаться развитием серьезных побочных явлений: инфузионных, аллергических реакций или потери терапевтической эффективности за счет проявления нежелательной иммуногенности. Как правило, причины развития таких побочных реакций многообразны [1–4].

Цель работы: анализ современных представлений о факторах, обуславливающих развитие побочных явлений и механизмов их развития; подходов к оценке безопасности БТП на этапе разработки, проведения доклинических и клинических исследований; методических приемов для выявления антилекарственных антител (anti drug antibodies – ADA); оценка риска и выбор тактики терапии при выявлении ADA.

Развитие иммунного ответа на вакцины (т.е. проявление иммуногенности) – ожидаемый эффект, тогда как формирование ADA или клеток-эффекторов клеточного иммунного ответа при применении других биологических препаратов, используемых в терапевтических целях, – проявление нежелательной иммуногенности. Последствия развития иммунного ответа на препарат варьируют от кратковременного транзиторного появления ADA, которые не вызывают каких-либо клинически значимых проявлений, до формирования стойкого иммунного ответа и развития тяжелых, угрожающих жизни состояний.

Неадекватное реагирование иммунной системы обусловлено многими факторами, включающими генетические особенности пациента, патогенез основного заболевания, сопутствующую патологию, схему, способ и путь введения препарата, его свойства и характеристики, сочетанное применение других лекарственных препаратов.

Наиболее значимые факторы, обуславливающие развитие ADA, – особенности физико-химических характеристик БТП. Так, наличие чужеродных последовательностей в препаратах химерных и гуманизированных моноклональных антител (МкАТ) служит причиной проявления их иммуногенности. Однако даже препараты на основе полностью человеческих иммуноглобулинов (Ig) могут индуцировать формирование ADA. Возможные структурные изменения молекулы Ig (вследствие посттрансляционных модификаций, профиля гликозилирования или изменения характеристик действующего вещества при нарушении условий хранения препарата или его транспортирования) повышают риск проявления иммуногенного потенциала препарата.

Биотехнологические лекарственные препараты – аналоги эндогенных белков, используемые для заместительной терапии, могут вызывать иммунный ответ вследствие изменений в аминокислотной последовательности или структуре белка по сравнению с эндогенным белком.

Прогностическая значимость результатов доклинических исследований на животных по оценке иммуногенности биологических препаратов для человека низка, что связано с различием иммун-

ной системы человека и животных и неизбежностью развития иммунного ответа животных на белки человека [1, 2, 4].

Иммуногенность препарата может быть адекватно оценена только на основании результатов клинических исследований, при этом специальные исследования по иммуногенности не требуются [1–4]. Оценку иммуногенности включают в основные клинические исследования, определяя специфические ADA одновременно с оценкой фармакокинетических параметров.

На первом этапе скрининга проводят идентификацию образцов сыворотки крови от пациентов, участвующих в клинических исследованиях, на наличие ADA.

На последующем этапе проводят исследования с целью подтверждения наличия ADA и дальнейшую их характеристику (класс и подкласс Ig выявленных ADA (изотип), аффинность, специфичность и нейтрализующая способность при помощи функциональных тестов) [2–4].

Ключевой момент в оценке иммуногенности – разработка адекватных методов определения ADA, что позволяет на основе полученных результатов установить корреляцию выявленных ADA с клиническими последствиями и определить дальнейшую тактику терапии.

Особые сложности в определении индуцированных ADA возникают при оценке иммуногенности препаратов МкАТ, поскольку в сыворотке крови пациента присутствуют как нормальные Ig, так и сформировавшиеся ADA и сам препарат МкАТ. При разработке программы исследований по оценке иммуногенности должны быть определены сроки отбора образцов, параметры оценки эффективности и безопасности, а также проведен выбор соответствующих биомаркеров [2, 4].

В настоящее время указывается на необходимость регулярного одновременного мониторинга содержания в крови БЛП и ADA с характеристикой функциональных свойств последних (нейтрализующие или связывающие) – это так называемый терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ; therapeutic drug monitoring, TDM). Указанный подход позволяет определять выбор препарата и схему лечения конкретного пациента (увеличение вводимой дозы или замена препарата при выявлении неответственности).

За последние три десятилетия объем клинического применения биотерапевтических препаратов значительно вырос и доминирует по целому ряду клинических показаний. Однако наряду с успехами в терапии существует множество проблем, в частности связанных с проявлением нежелательной иммуногенности препаратов.

Оценка безопасности, включая риски, обусловленные проявлением иммуногенности, должна проводиться на всех этапах жизненного цикла препарата в соответствии с требованиями российского законодательства [5], начиная с разработки, процесса производства и заканчивая практическим применением.

Это позволит адекватно оценить иммуногенный потенциал биотерапевтического препарата, определить клиническую значимость формирования иммунного ответа на эффективность и безопасность лечения. Анализ опыта клинического применения биотерапевтических препаратов, включая оценку эффективности и безопасности, связанную с проявлением иммуногенности, выяснение факторов, ответственных за иммуногенность, а также разработка методических подходов по выявлению ADA способствуют пониманию потенциальных клинических последствий иммуногенности и выбору оптимальной стратегии терапии.

Список источников

1. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К, 2013.
2. Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMA/CHMP/BWP/14327/2006 Rev 1). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

3. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use (EMA/CHMP/ BMWP/86289/2010). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-monoclonal-antibodies-intended-vivo-clinical-use_en.pdf

4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026116>

5. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 28.04.2023). <https://docs.cntd.ru/document/902209774>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/35a/7y2jwxigy40dsbrnxchgv9a42lwt4u/Avdeeva_Soldatov_Alpatova_Mosyagin_p231.pdf

Алпатова Н.А., Вдовиченко М.В., Авдеева Ж.И., Алпатова А.А.

Сопоставимость показателей качества биотехнологических (биологических) препаратов при внесении изменений в производственный процесс по процедуре ЕАЭС: типичные ошибки в определении объема подтверждающей информации

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Биотехнологические (биологические) лекарственные препараты (БЛП) относятся к высокотехнологическим препаратам белковой природы с многоэтапным процессом производства. Соблюдение регламентированных производственных условий и использование адекватных аналитических методик для контрольных испытаний гарантируют стабильность производства препарата надлежащего качества [1, 2]. Изменения в процесс производства как активной фармацевтической субстанции (АФС), так и готовой лекарственной формы вносятся с целью совершенствования процесса, увеличения объемов производства, улучшения стабильности продукта и т.д.

Цель работы – анализ данных, включаемых заявителем в регистрационные досье БЛП при внесении изменений в процесс производства, оценка полноты представляемых сведений для подтверждения сопоставимости продуктов и соответствия исследований и результатов принципам оценки сопоставимости.

При изменении производственного процесса необходимо изучить сопоставимость продуктов, полученных до и после внесения изменений, чтобы выявить их влияние на качество, безопасность и эффективность БЛП. Изучение сопоставимости включает сравнение процессов производства и продуктов, полученных до и после внесения изменений, а также оценку влияния различий в характеристиках БЛП, обусловленных изменением процесса, на показатели качества, безопасности и эффективности. Для оценки сопоставимости продуктов необходимы следующие процедуры: сравнительная оценка результатов внутрипроизводственного контроля, валидации процесса, контроля качества серий, изучения характеристик, оценки стабильности и сравнение полученных данных с установленными критериями приемлемости. Используемые аналитические методы должны быть оптимизированы по отношению к продукту для выявления значимых различий в тех показателях качества, которые изменяются вследствие изменений в процессе производства. Для оценки физико-химических свойств и биологической активности целесообразно использовать несколько методов, основанных на разных принципах [2, 3].

Подтверждение сопоставимости возможно по результатам сравнительной оценки физико-химических, биохимических и биологических свойств продуктов, полученных до и после изменения процесса. Если различия в показателях качества продуктов выявлены, а зависимость безопасности и эффективности БЛП от показателей качества не установлена или выявленные различия в характеристике или показателях качества не исключают возможность их неблагоприятного воздействия на безопасность и эффективность препарата, необходимо проведение доклинических и (или) клинических исследований [3, 4]. Заключение о сопоставимости основывается на результатах ее исследования, которые позволяют экстраполировать сведения по качеству, безопасности и эффективности продукта, произведенного в соответствии с утвержденным процессом, на продукт, произведенный после внесения изменений в данный процесс.

Необходимо отметить, что изучение стабильности позволяет выявить вещества, не определяемые при установлении характеристики продукта. Ускоренные и стрессовые исследования проводятся для сравнения свойств продуктов, полученных до и после внесения изменений, а также для оценки путей деградации белкового продукта.

При внесении трансформаций в процесс производства АФС и (или) БЛП соответствующие разделы регистрационного досье следует дополнить – внести информацию об этих преобразованиях: описание измененного процесса с указанием критических стадий и промежуточных продуктов; данные по сравнению процессов; материалы по валидации измененного процесса; результаты анализа и сертифици-

фикуты качества трех серий, произведенных с помощью двух процессов; результаты сравнительного изучения физико-химических и биологических свойств продуктов, свидетельствующие о сопоставимости структурных, физико-химических и функциональных характеристик; данные по стабильности не менее трех серий продукта, произведенных после внесения изменений; результаты сравнительных ускоренных и стрессовых исследований стабильности для изучения профиля деградации продуктов, подтверждающих их сопоставимость.

Анализ типичных ошибок в определении объема подтверждающей информации для оценки сопоставимости при внесении изменений в производственный процесс позволяет выделить следующие недостатки:

– отсутствует информация о разработке производства, обосновывающая внесение изменений с их детальным описанием, а также данные о сопоставимости процессов производства и применяемого оборудования; недостаточен объем сведений о процессе производства после внесения изменений (отсутствуют материалы по валидации, результаты посерийного контроля); отсутствуют сведения о сериях продукта, используемых при оценке сопоставимости;

– при введении новой площадки по производству АФС отсутствуют данные, подтверждающие неизменность банков клеток-продуцентов; идентичность материалов, используемых при получении рекомбинантного белка и его очистке; сопоставимость профилей примесей субстанции, полученной на утвержденной и новой площадках; сопоставимость профилей стабильности АФС и БЛП, полученного из субстанции, произведенной на двух площадках; отсутствуют в полном объеме данные по стабильности АФС с новой площадки (недостаточное число серий, малый срок наблюдения, нет данных об ускоренных и стрессовых исследованиях);

– при введении новой площадки по производству БЛП в недостаточном объеме представлены данные, подтверждающие сопоставимость процессов производства и контроля качества препарата; сопоставимость качества серий, профилей стабильности и деградации БЛП с двух площадок, о стабильности серий БЛП с новой площадки. При изменении размера серий препарата представляются документы на серии, объем которых не соответствует валидационным сериям.

Выполнение исследований по изучению сопоставимости в соответствии с международными требованиями должно способствовать согласованности в оценке производителем и регуляторным органом показателей качества, безопасности и эффективности БЛП, полученных после внесения изменений в производственный процесс.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026116>

2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.09.2017 № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения». <https://docs.cntd.ru/document/456095627>

3. 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#7DC0K7>

4. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Q5E). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2004. <https://pharmadviser.ru/document/tr3526/> (In Russ.).

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/168/vyi8jrj6y8vrhtzhkfirhtjr7x9ej17b/Alpatova_NA_Vdovichenko_Avdeeva_Alpatova_AA_p231.pdf

Регуляторные аспекты разработки и регистрации высокотехнологичных лекарственных препаратов

Мельникова Е.В.

Условная регистрация: применение, обоснование, обязательства

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Внедрение инновационных лекарственных препаратов (ЛП) в медицинскую практику для лечения тяжелых жизнеугрожающих заболеваний (прежде всего, онкологических, генетических) в настоящее время может быть ускорено при использовании особых механизмов регистрации. В соответствии с законодательной базой Евразийского экономического союза (ЕАЭС) подобные механизмы позволяют применять ЛП при ограниченных данных о его клинической разработке, а в случае экстренной необходимости и при неполных данных о биофармацевтической разработке и доклинических исследованиях. Механизм условной регистрации (УР) является новым для законодательства Российской Федерации и применяется к ЛП, отнесенным к неудовлетворенной медицинской потребности (НМП) для здравоохранения [1].

Цель работы – определение типов ЛП, в отношении которых может применяться механизм условной регистрации, а также выявление особенностей состава регистрационного досье и его экспертной оценки в рамках государственной условной регистрации на примере ЛП, разрешенных к медицинскому применению в Европейском союзе (ЕС).

Законодательные аспекты применения механизма УР описаны в подразделе VII.III и Приложении 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила) [1]. В качестве обоснования возможности применения УР ЛП Заявителю необходимо предоставить следующие доказательства:

- 1) оценка отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, проведенная на основе уже имеющихся данных клинических исследований (КИ), является положительной;
- 2) в дальнейшем Заявитель способен предоставить исчерпывающие данные о качестве, эффективности и безопасности. В случае УР регистрационное удостоверение выдается сроком на один год, информация об УР вносится в общую характеристику ЛП и инструкцию по медицинскому применению, предоставление обновленных данных по КИ (и других) осуществляется ежегодно;
- 3) регистрация ЛП позволит удовлетворить НМП;
- 4) польза от немедленной доступности ЛП пациентам превышает риски отсутствия полных данных о его разработке;

Кроме того, регистрационное досье должно содержать результаты обоснования НМП – отнесение к одному или нескольким типам ЛП или обоснование терапевтического преимущества (*рис. 1*). Для условной регистрации возможно предоставление результатов КИ с меньшим размером выборки и (или) с меньшей продолжительностью и (или) с иными конечными точками, по сравнению с тем стандартом исследований, который необходим для подтверждающих КИ ЛП для этого показания к применению.

В ходе проведения экспертизы должна быть проведена оценка степени неопределенности при прогнозе клинической пользы на основе промежуточной конечной точки и обоснование приемлемости этой степени неопределенности в отношении благоприятных и неблагоприятных последствий, а также установлены обязательства и сроки их выполнения. В качестве примера особенностей состава регистрационного досье и экспертной оценки в случаях УР были рассмотрены следующие ЛП, разрешенные к применению в ЕС: Zolgensma (Novartis Europharm Limited), Roctavian (BioMarin

International Limited), TECVAYLI (Janssen-Cilag International N.V.) [2–4]. Рассмотренные ЛП отнесены в ЕС к орфанным.

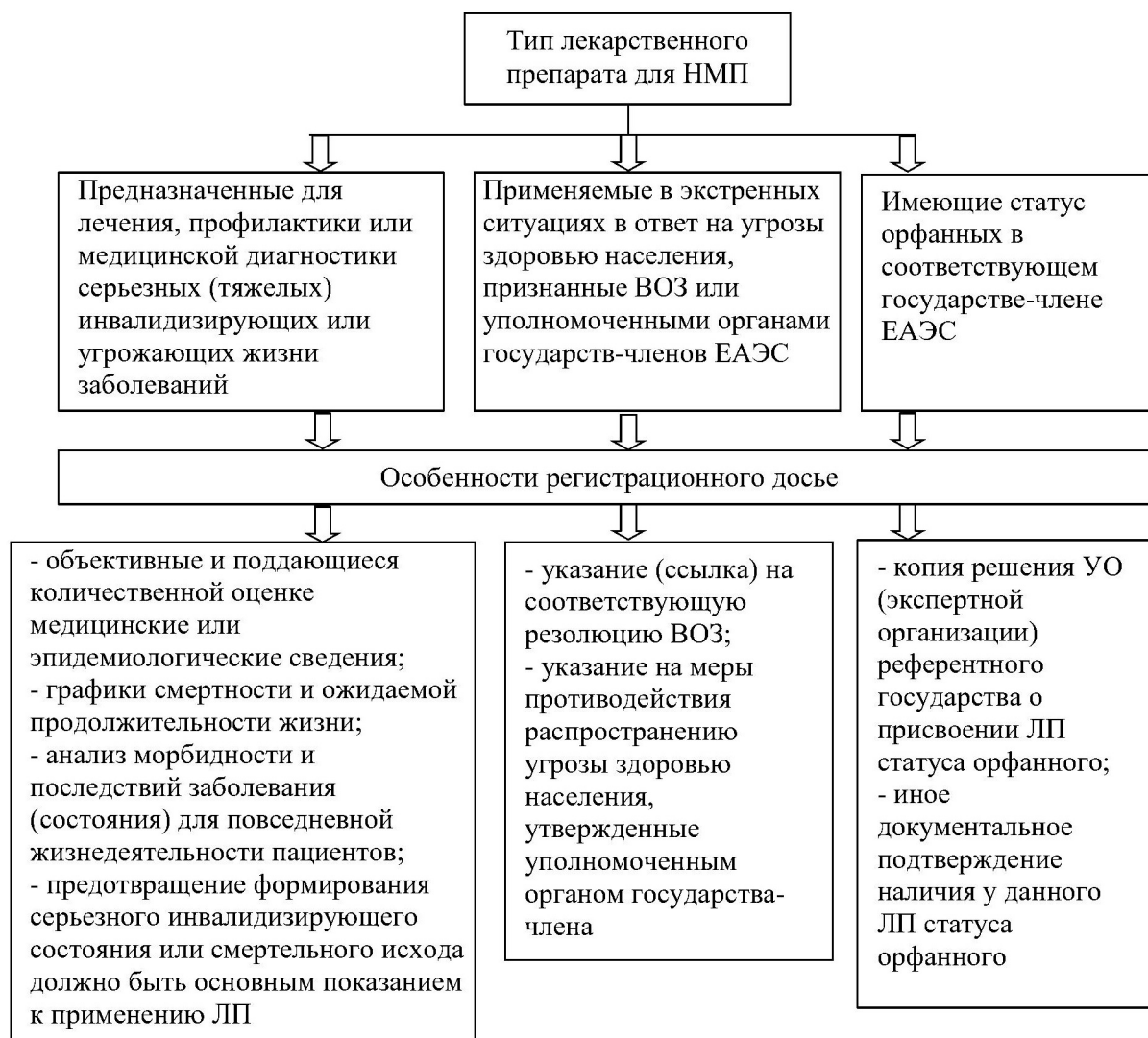


Рис. 1. Особенности регистрационного досье лекарственных препаратов (ЛП), поданных на условную регистрацию (УР), при обосновании неудовлетворенной медицинской потребности (НМП) системы здравоохранения

Неопределенность в отношении как благоприятных (исследования эффективности), так и неблагоприятных событий (исследования безопасности) для рассмотренных препаратов была в основном связана с небольшой выборкой пациентов, отсутствием активного контроля и результатов долгосрочных КИ. Особенности обязательств в рамках УР для ЛП Zolgensma было установление обязательств относительно качества. Что касается неполных данных КИ, то заявителям необходимо завершить все КИ, которые не были закончены на момент рассмотрения материалов регистрационного досье регуляторными органами ЕС, и представить их результаты, в том числе долгосрочного наблюдения за пациентами, а также проведение КИ для отдельных подгрупп пациентов.

Результат изучения зарубежного опыта особенностей экспертной оценки регистрационного досье ЛП с УР может быть использован разработчиками в процессе вывода ЛП на рынок ЕАЭС по процедуре условной регистрации.

Список источников

1. 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>
2. Zolgensma: Assessment report. EMA/200482/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Roctavian: Assessment report. EMA/685615/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf
4. Tecvayli: Assessment report. EMA/789141/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/ca5/cz9tuhb3lrp4xyyvsoatr861ew5g5b4b/Melnikova_EV_p231.pdf

Меркулов В.А., Ваганова О.А.

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>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/665/pyqgr6994xg16tx4v4qiiraal7xyuwp/Merkulov_VA_Vaganova_OA_p231.pdf

Самсонов М.Ю.¹, Попова М.О.²

Госпитальные исключения: разработка и регистрация академических инновационных продуктов

¹ АО «Р-Фарм», Москва, Россия

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

В последнее десятилетие клеточная и генная терапия активно развиваются, чему немало способствовала пандемия COVID-19. Период пандемии был ознаменован беспрецедентными технологическими достижениями в сочетании с изменениями в регулировании разработки и регистрации высокотехнологичных лекарственных препаратов [1].

Цель работы – проанализировать сочетание регулирования разработки и регистрации высокотехнологичных лекарственных препаратов и передовых технологических решений в клинической практике, позволяющее максимально приблизить разработку к практическому применению.

Очевидно, что потребность пациентов и врачей в «прорывных» методах лечения меняет в лучшую сторону процессы разработки и применения генной и клеточной терапии. В докладе рассматривается Т-клеточная терапия химерным рецептором антигена (CAR-T) – новая форма лечения рака. Значительные успехи в этом направлении и развитие прикладных технологий (применение автономных персональных биореакторов, четко выстроенных технологических процессов и пр.), появление ряда зарегистрированных клеточных препаратов – все это позволило совершить значительный рывок в создании успешных академических терапевтических решений и внедрить в регуляторную практику принцип госпитальных исключений [2].

Для чего врачам и пациентам необходимо производство с госпитальным исключением? Рассмотрим преимущества данного процесса:

1) расширение доступа к передовым методам лечения для пациентов:

- для показаний, еще не одобренных для коммерческих CART и других лекарственных препаратов передовой терапии (ЛППТ, АТМР);
- в ситуациях, когда лечение разрабатывается для одного больного (N-of-1), для орфанных заболеваний;
- для лечения заболеваний, на которые фармацевтические компании не ориентируются (health justice);

2) более короткое время производства препаратов;

3) ниже стоимость (для генной терапии «Стримвелис» она составляет около 600 тыс. €);

4) расширение возможностей и трансформация академических центров, которые становятся инициаторами разработки, применения и регулирования передовой генной и клеточной терапии, а также занимаются вопросами оплаты, компенсации, финансирования разработок и их применения.

Китайская Народная Республика – один из лидеров применения госпитальных исключений в терапии CAR-T, где благодаря государственной поддержке и внутригоспитальному производству такая терапия переживает настоящий подъем. Примеры успешного применения академических CAR-T есть и в России. В настоящее время у нас в стране обсуждаются предложения по регулированию госпитальных исключений. Правительство Российской Федерации устанавливает порядок выдачи разрешений на производство и порядок обращения таких продуктов.

Список источников

1. Самсонов М.Ю., Ломоносов А.М. Наши уроки внедрения CAR-T клеток: разработка, законодательная и клиническая практика. *Клеточная терапия и трансплантация*. 2021;10(2):26–36. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2021-10-2-26-36>
2. Sanchez-Guijo F., Avendano-Sola C., Badimon L., Bueren J.A., Canals J.M., Delgadillo J., et al. Role of hospital exemption in Europe: position paper from the Spanish Advanced Therapy Network (TER-AV). *Bone Marrow Transplant*. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01962-0>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/070/8sg9af50kx08izxw26yuy40618pyvxpr/Samsonov_MYu_Popova_MO_p231.pdf

Фармацевтические инспекции: правовая конструкция и сценарии реализации

Соттаева М.М.

О внесении изменений в Правила проведения фармацевтических инспекций. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.08.2022 № 127

ФБУ «ГИЛС и НП» Минздрава России, Москва, Россия

Объектом внимания стало Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.08.2022 № 127 «О внесении изменений в Правила проведения фармацевтических инспекций». Настоящий документ вступил в силу 7 марта 2023 г.

Представленные тезисы освещают решения Совета Евразийской экономической комиссии, касающиеся изменений Правил проведения фармацевтических инспекций, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 83.

Цель работы – выявление наиболее значимых и определяющих деятельность фармацевтических инспекторов изменений в правилах проведения фармацевтических инспекций.

На примере содержания действующей редакции проанализированы дополненные разделы Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 83 (ред. от 19.08.2022) «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» (далее – Решение № 83).

I. Общие положения.

II. Определения.

III. Порядок действий.

IV. Порядок отчетности.

V. Последующие действия по результатам инспектирования.

VI. Порядок выдачи, внесения изменений, приостановления, возобновления и прекращения действия сертификата.

Приложения 1–6.

В части определений сделаны выводы об исключении понятия «стажер» и включении (в связи с добавлением п. 5 раздела II Решения № 83) таких понятий как «заявитель на проведение фармацевтической инспекции», «инспектирование», «инспектируемый субъект».

В соответствии с п. 6 раздела III Решения № 83 инспекции проводятся фармацевтическим инспекторатом по плану (графику) проведения инспекций в соответствии с программой инспектирования производства лекарственных средств по форме согласно приложению № 1. В новую форму плана (графика) включено основание для проведения инспекции. Рассмотрены основания для проведения инспекции.

В п. 8 раздела III Решения № 83 определены документы, которые заявитель представляет в фармацевтический инспекторат на русском языке и (или) (при наличии соответствующих требований в законодательстве государства – члена ЕАЭС) на государственном языке государства-члена (или в переводе на эти языки). Также в п. 8 раздела III Решения № 83 определены случаи отказа в проведении инспекции.

В п. 10 раздела III Решения № 83 рассматриваются этапы инспекции. Выделим такой этап, как «инспектирование производственной площадки, включая отбор проб (образцов) материалов или продукции (при необходимости) и проведение их лабораторных испытаний». Специфика его описана в п. 17 раздела III Решения № 83. В случае необходимости в ходе инспектирования осуществляется отбор проб (образцов) материалов или продукции, которые направляются инспектируемым субъектом для испытаний в испытательную лабораторию, определенную в соответствии с

законодательством государства-члена, имеющую компетенции в соответствии с законодательством государств-членов.

Особое внимание следует уделить п. 11, 12 раздела III Решения № 83, где отражается роль ведущего инспектора как сотрудника, координирующего работу инспекционной группы в соответствии с программой инспектирования.

Следует также обратить внимание на п. 18 раздела III Решения № 83.

В случае выявления несоответствий, которые планируется классифицировать как критические, ведущий инспектор незамедлительно информирует об этом ответственных лиц инспектируемого субъекта.

Одно из основных изменений в правилах проведения фармацевтических инспекций – изменение срока предоставления плана корректирующих и предупреждающих действий и отчета о его выполнении не позднее 60 календарных дней после проведения инспектирования (в случае выявления в ходе инспектирования критических и существенных несоответствий). Критерии соответствия производства лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики рассмотрены в п. 21 раздела V Решения № 83.

Изменения в порядке выдачи сертификата, а также внесение изменений, приостановление, возобновление и прекращение действия сертификата указаны в п. 25, 26, 28, 29, 30 раздела VI Решения № 83.

Особое внимание следует обратить на включение раздела 3 «Производственные операции. Фармацевтическая субстанция (субстанции)» в форму сертификата соответствия.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 19.08.2022 № 127 «О внесении изменений в Правила проведения фармацевтических инспекций». <https://docs.cntd.ru/document/351679679>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» (с изменениями на 19.08.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026119>

3. Приказ Министерства промышленности и торговли России от 04.09.2020 № 2945 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче сертификатов соответствия производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/565721295>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/986/lxafbn8ouc0yu70rk1c8d8l6apvove9x/Sottaeva_MM_p231.pdf

Обжелян Е.А.

Опыт прохождения инспекций на соответствие правилам надлежащей клинической практики

Ассоциация международных фармацевтических производителей, Москва, Россия

Проведение инспекций на соответствие правилам надлежащей клинической практики – один из ключевых факторов для принятия решения об одобрении нового препарата регуляторными органами в США (Food and Drug Administration, FDA) и странах Европейского союза (European Medical Agency, EMA). Цель таких инспекций – подтверждение соответствия представленных в рамках регистрации данных, защита прав пациентов, а также соблюдение регуляторных требований [1–4].

Подача документов на регистрацию препарата может послужить триггером для проведения FDA(EMA)-инспекции как части процесса одобрения.

В докладе рассмотрены этапы прохождения инспекции на примере инспекции FDA. Даны практические рекомендации по подготовке к инспекции, поведению персонала исследовательского центра и представителей компании спонсора или контрактной исследовательской организации в ходе инспекции. Описаны основные области для инспектирования:

- осмотр следующих помещений: аптеки, лаборатории, места для хранения документации, комнаты осмотра пациентов, CRF/ноутбука;
- проведение интервью с персоналом исследовательского центра/представителем спонсора (делегирование, тренинг, оверсайт);
- использование препарата исследования;
- проверка документов (первичная документация, информированные согласия, файл исследователя, отчеты по безопасности, документация экспертной комиссии и т.д.), а также проверка инспектором представленных данных с data listings [2, 3].

В докладе рассмотрена классификация замечаний FDA и последующие действия со стороны персонала исследовательского центра [1, 2].

Список источников

1. Compliance program guidance manual, Program 7348.811. Chapter 48: Bioresearch monitoring, clinical investigators and sponsor investigators. FDA, 2008.
2. Leibenhaut S. GCP, BIMO, Monitoring tips on preparing for FDA inspection. Office of scientific investigations. CDER/FDA, 2016.
3. Code of Federal Regulations. Title 21: Food and Drug. <https://www.ecfr.gov/current/title-21>
4. Drug information sheet guidance for sponsors, clinical investigators, and institutional review boards on frequently asked questions: Statement of investigator (Form FDA 1572), 2008. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2008-D-0406-0001>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/fef/9a8ha4acqzd21rnli5jsqg11rh9v1dnh/Obzhelyan_EA_p231.pdf

Архипова Н.В.

Организация и проведение фармацевтических инспекций, этические аспекты. Взгляд проверяемого

ООО «МСД Фармасьютикалс», Москва, Россия

Этические нормы при проведении фармацевтических инспекций описаны в законодательстве Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Основная информация представлена в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза» (далее – Решение № 82) и включает требования к обеспечению беспристрастности фармацевтических инспекторов при фармацевтических инспекциях; к независимости фармацевтических инспекторов от коммерческих, финансовых или других интересов; к отсутствию влияния любых лиц на результаты инспектирования. Решение № 82 содержит требования к этическим вопросам, связанным с финансовыми вопросами, а именно: оплата труда фармацевтических инспекторов не должна зависеть от результатов фармацевтических инспекций; фармацевтические инспекторы документально подтверждают отказ от осуществления любой иной (помимо проведения фармацевтических инспекций) деятельности за вознаграждение, которая может повлиять на их суждение и свободу действий при осуществлении должностных функций [1].

Порядок проведения фармацевтических инспекций отражен в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 83 (с изменениями на 19 августа 2022 г.) «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» (далее – Решение № 83), которое также содержит этические требования, такие как обеспечение конфиденциальности информации, содержащейся в документах инспекции, предоставление обратной связи сотрудникам инспектируемого субъекта по вопросам, возникающим в ходе инспектирования. Также, согласно Решению № 83 в случае возникновения разногласий члены инспекционной группы должны ответить на вопросы представителей инспектируемого субъекта [2].

Один из важных моментов в мировой практике в отношении этических вопросов при инспектировании фармацевтических предприятий: инспекция не должна нарушать привычный график работы производственной площадки или приводить к остановке производства [3, 4].

Исходя из нашего опыта прохождения GMP-инспекций, российский GMP-инспекторат соблюдает этические нормы, установленные в законодательстве ЕАЭС, и придерживается мировых практик.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 82 «Об утверждении общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026104>
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» (с изменениями на 19.08.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026119>
3. PIC/S. PI 002-3. Recommendation on quality system requirements for pharmaceutical inspectorate. 25 September 2007. <https://picscheme.org/docview/3462>
4. EMA/224865/2022 Rev 18 Corr. Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information. EMA. 20 April 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-union-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/c54/x2ad52mocx5pv74z51bj6y3bm66f7dgh/Arhipova_NV_p231.pdf

Трансфер технологий как синергия науки и бизнеса

Беланов К.Ю.

Трансфер медицинских технологий: ускорение и развитие

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Центр трансфера медицинских технологий (далее – Центр) создан в структуре ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в рамках реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека» [1]. Реализация проекта нацелена на повышение эффективности исследований и разработок в интересах медицины и здравоохранения и ориентацию на практические результаты [2].

Важный аспект – открывающиеся для Российской Федерации новые возможности, прежде всего по внедрению и использованию результатов собственных разработок. Впервые на отраслевом уровне в Центре реализован принцип целостности инновационного цикла, а именно предоставление поддержки на всех стадиях создания и внедрения технологий от научных исследований и разработок до коммерциализации и доведения до потребителя.

Центр оказывает услуги как подведомственным Минздраву России организациям, так и другим: консультации по вопросам разработок, содействие в предоставлении правовой охраны результатов интеллектуальной деятельности (РИД) в сфере медицины и здравоохранения, поиск индустриальных партнеров, содействие коммерциализации. Необходимо отметить, что под коммерциализацией подразумевается два аспекта:

- государство, финансируя разработки, требует конкретные результаты, конкретный кост-эффект, который позволяет измерить эффективность вложений;
- одновременно с этим коммерциализация в сфере здравоохранения возможна прежде всего в части неудовлетворенных потребностей здравоохранения, т.е. носит не просто характер извлечения прибыли.

В 2023 г. Центр проводит комплексное сопровождение и экспертную поддержку 30 перспективных проектов в интересах медицины и системы здравоохранения, которые находятся в разной степени завершенности. В 2022 г. на рассмотрение поступили данные о 100 проектах в сфере лекарственных препаратов и 232 проектах в сфере медицинских изделий. Из них 30 отобраны для сопровождения по результатам многоступенчатой экспертной оценки. Центр также ведет работу по проектам, которые не вошли в утвержденный перечень, но представляют интерес для сферы здравоохранения, потребителя.

Для сопровождения проектов создана и используется уникальная база знаний, которая служит связующим информационным ресурсом для всех субъектов процесса трансфера, например, для разработчика при поиске индустриального партнера или проведении клинических исследований (КИ), а также для потенциального инвестора при поиске перспективных проектов. База знаний включает следующие элементы:

- перечень перспективных для коммерциализации разработок;
- перечень организаций, проводящих ДКИ и КИ лекарственных препаратов;
- перечень питомников по выращиванию и содержанию лабораторных животных;
- перечень организаций, осуществляющих технические испытания и клинические испытания медицинских изделий;
- перечень производителей медицинских изделий;
- перечень производителей лекарственных препаратов.

По итогам работы Центра с проектами и учреждениями за прошедший год выявлен пул узких мест:

- сложности с приоритизацией разработок и определением их востребованности – научно-исследовательская деятельность ориентирована на другие показатели);
- низкая осведомленность бизнеса о перспективных разработках – индустриальных партнеров нужно искать с самого начала;
- отсутствие системы мотивации разработчика в доведении разработки до внедряемого продукта – разрывы сроков работ, нарушение последовательности работ по поиску индустриальных партнеров, оформление РИД и регистрационных удостоверений на сторонние организации;
- слабые компетенции учреждений в области управления интеллектуальной собственностью;
- понятийное смешение РИД и регистрационных удостоверений;
- дефицит компетенций в маркетинге, управлении проектами, коммерциализации и трансфере разработок в индустриальный сектор;
- дефицит компетенций разработчиков в организации и управлении КИ;
- дефицит компетенций разработчиков в отборе и управлении подрядными организациями при проведении ДКИ и КИ;
- трудности поиска стратегических инвесторов, индустриальных партнеров с учетом специфики проектов;
- дефицит лицензированных производственных площадок, уникальных технологий.

Центр занимает активную позицию с целью преодоления узких мест, обеспечения синергии усилий по переходу к медицине нового технологического уклада путем стимулирования научных проектов и повышения уровня доверия к отечественным разработкам лекарств и медицинских изделий.

Список источников

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 06.10.2021 № 2816-р «Об утверждении Перечня инициатив социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года» (с изменениями на 14.03.2022). <https://docs.cntd.ru/document/608861126>
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2022 № 40 «О центре трансфера медицинских технологий».

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/f55/5230rr8lab8hr11v0e0ioqljy4hslnir/Belanov_KYu_p231.pdf

Горбунов Р.В.

Информационный ландшафт как основа эффективности трансфера технологий

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Основная функция Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – ЦТМТ), созданного в целях реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека» [1, 2], – содействие лицам, осуществляющим научно-исследовательскую и (или) научно-техническую деятельность в сфере охраны здоровья. Миссия федерального проекта заключается в создании экосистемы медицинской науки для повышения эффективности и практического выхода исследований и разработок в интересах медицины и здравоохранения в виде конкретных лекарственных препаратов, медицинских изделий, методов и способов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Разработка медицинского изделия – результат взаимодействия отраслей науки, здравоохранения, бизнес-инвестиций и рынка потребителей. Наблюдается необходимость комплексного и системного воздействия на отраслевые сферы для получения инновационных медицинских изделий, которые при этом будут востребованы в практическом здравоохранении и смогут соответствовать требованиям качества, эффективности и безопасности.

Ключевая задача ЦТМТ – обеспечить единый инновационный цикл для выстраивания кооперационных связей между отраслевыми участниками инновационного процесса. Это создаст условия для ускоренного внедрения результатов перспективных разработок в интересах медицины и системы здравоохранения, для формирования системы оценки разработок и их приоритизации с точки зрения коммерциализации, а также для создания комплексной системы сопровождения научных проектов в сфере здравоохранения.

В настоящее время отдел по реализации научных программ в сфере медицинских изделий ЦТМТ оказывает содействие восьми учреждениям, подведомственным Минздраву России, и пяти коммерческим организациям по проектам, связанным с разработкой инвазивных медицинских изделий, медицинского электрооборудования, а также тест-систем в рамках научно-образовательного комплекса полного цикла.

Уделяется большое значение цифровизации перечня информационных систем и информационные ландшафты (IT-ландшафты) проектов медицинской науки. Создание, автоматизированное управление и анализ баз знаний, необходимых для развития инновационной деятельности и создания единой эффективной экосистемы медицинской науки, – часть процесса цифровизации.

ЦТМТ формирует базу знаний и компетенций в сфере фармацевтической и медицинской науки и промышленности, включающую в себя перечни информационных систем и IT-ландшафты. Исходная информация для формирования перечней – собранные в единую базу данные информационных паспортов, полученных непосредственно от организаций.

В каждом перечне и IT-ландшафте содержатся ключевые параметры в соответствии с логикой решения задач в различных процессах трансфера технологий, например, задачи поиска и подбора потенциальных научных, исследовательских, производственных, инвестиционных и дистрибьюторских партнеров для разработки.

Для поиска и фильтрации в перечни заложены как простые инструменты, так и специфичные – под ключевые параметры. При помощи кода ОКВЭД 2 [3] проводится фильтрация организаций-производителей по видам деятельности, а при помощи кода номенклатурной классификации – видов медицинского изделия [4]. Возможна фильтрация по следующим параметрам: зависимость от импортного производственного оборудования, сырья или комплектующих, необходимых для производства медицинского изделия. Также возможна сортировка организаций-производителей в зависимости от загруженности производства.

Выявив несколько потенциальных производственных площадок, ЦТМТ проводит более тщательный подбор по критериям, которые требуются для производства конкретной разработки, организует переговоры между разработчиком и промышленным партнером и сопровождает разработку по индивидуальному треку внедрения медицинского изделия до получения регистрационного удостоверения.

Помимо поиска по ключевым параметрам, база знаний дает возможность использовать различные системы визуализации структурированных результатов. К ним относятся карты технологий, которые позволяют проследить цепочки взаимосвязей между участниками рынка, привлечение которых необходимо для коммерциализации разработок, а также идентифицировать этапы, необходимые для решения поставленных прикладных задач.

Перечень производителей позволяет определить значимые показатели состояния медицинской промышленности. Так, можно сделать вывод, что большая часть производителей нуждается в экспертной поддержке взаимодействия с научными и образовательными учреждениями для перехода к производству инновационных изделий. Кроме того, перечень производителей дает возможность проанализировать заявляемый организациями уровень импортозависимости (от поставок сырья, комплектующих и оборудования), а также распределение производимых изделий по их номенклатурным кодам.

Специалисты ЦТМТ ведут работу с 94 подведомственными Минздраву России научными и образовательными учреждениями, которые предоставили более 800 научных проектов в сфере лекарственных препаратов, медицинских изделий, биомедицинских клеточных продуктов, новых материалов, а также новых медицинских технологий.

Ландшафт представленных научных разработок позволил оценить распределение проектов по областям применения их результатов и соответствию трендам здравоохранения. Перспектива реализации спектра представленных разработок позволит эффективно расширить ландшафт производимых в Российской Федерации лекарственных препаратов и медицинских изделий, востребованных в здравоохранении.

Перечень организаций, проводящих доклинические и клинические испытания лекарственных препаратов, позволил оценить распределение организаций по терапевтическим областям.

Создание уникальной базы знаний позволяет ЦТМТ сформировать компетенции, обеспечивающие эффективное сопровождение и содействие в реализации научных разработок и их внедрение в практическое здравоохранение. Первенство в исследованиях и разработках, высокий темп освоения новых знаний и создания инновационной продукции – ключевые факторы, определяющие конкурентоспособность национальной экономики и эффективность национальной стратегии безопасности.

Список источников

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 06.10.2021 № 2816-р «Об утверждении Перечня инициатив социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года» (с изменениями на 14.03.2022). <https://docs.cntd.ru/document/608861126>

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2022 № 40 «О центре трансфера медицинских технологий».

3. Приказ Росстандарта от 31.01.2014 № 14-ст «О принятии и введении в действие Общероссийского классификатора видов экономической деятельности (ОКВЭД 2) ОК 029-2014 (КДЕС Ред. 2) и Общероссийского классификатора продукции по видам экономической деятельности (ОКПД 2) ОК 034-2014 (КПЕС 2008)». <https://docs.cntd.ru/document/499092012>

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.06.2012 № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий». <https://docs.cntd.ru/document/902353334>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/866/oqhmcz1zbt64sxff4jqtbn9axqiwl7h/Gorbunov_RV_p231.pdf

Андреева О.В.

Патентная обвязка научных разработок. Практический опыт

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Переход России на новый уровень экономического роста и конкурентоспособности в решающей степени зависит от ускорения ее научно-технологического развития. Важнейшая роль в этом процессе отводится национальным проектам, призванным поддержать научные разработки. Очевидно, что в процессе определения перспективности разработок и целесообразности финансирования будет уделено очень большое внимание оценке эффективности и возможности внедрения технологий.

В частности, будут расширены функции Единой государственной информационной системы учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ (ЕГИСУ НИ-ОКТР) [1]. После ее модернизации с помощью этой системы можно будет вести не только учет, но и мониторинг работ, планировать и координировать исследования, а также оценивать целесообразность выделения бюджетных средств на научные исследования.

Данная информационная система формируется, развивается и эксплуатируется Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в следующих целях:

- обеспечение управления научной, научно-технической и инновационной деятельностью;
- планирование, проведение экспертизы, мониторинга и оценки научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения, выполняемых организациями независимо от их организационно-правовой формы и формы собственности;
- учет планируемых и (или) проводимых работ, финансирование которых осуществляется с привлечением средств бюджетной системы Российской Федерации, и работ, выполняемых в рамках государственных заданий на оказание государственных услуг (выполнение работ), соглашений о предоставлении субсидий (грантов в форме субсидий), контрактов (договоров) на выполнение работ, оказание услуг, в том числе государственных контрактов, работ, финансовое обеспечение которых осуществляется фондами поддержки научной, научно-технической, инновационной деятельности в рамках соглашений о предоставлении грантов физическим и (или) юридическим лицам на реализацию научных, научно-технических программ и проектов, в случае если условие о направлении указанных сведений предусмотрено соглашениями о предоставлении фондами поддержки научной, научно-технической, инновационной деятельности указанных грантов, а также работ, в отношении которых предусматривается возмещение затрат из бюджетов бюджетной системы Российской Федерации.

Официальная статистика отчета Роспатента за 2022 г. свидетельствует о том, что патентная активность отечественных заявителей по подаче заявок на изобретение, полезную модель и промышленный образец не продемонстрировала существенных изменений, однако немного снизилась на фоне сложившейся макроэкономической ситуации. В свою очередь увеличилось число зарегистрированных программ для ЭВМ, баз данных, топологий интегральных микросхем, а также распоряжений исключительным правом на данные объекты.

Важным документом, призванным направить научные разработки в сторону результативности их внедрения, служит приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 6 февраля 2023 г. № 107 «Об утверждении Порядка определения уровней готовности разрабатываемых или разработанных технологий, а также научных и (или) научно-технических результатов, соответствующих каждому уровню готовности технологий» [2]. В частности, стоит отметить разграничение уровней готовности проектов (1–8 этап проведения работ) и привязку результатов этих работ (отчетных документов) к регистрации объектов интеллектуальной собственности. Это говорит о том, что ставится задача не только описать или опубликовать в отчете о НИР разработку и отчитаться, но и защитить результаты разработки для дальнейших распоряжений, коммерциали-

зации. Основные результаты выполнения показателей по проектам, финансируемым государством, привязаны к получению дохода от реализации продукции или лицензирования. Очевидно, что написать отчет о НИР для получения дохода от реализации технологий недостаточно.

Проанализировав опыт подведомственных организаций, можно сделать вывод о необходимости изменить подходы к написанию патентов. К сожалению, вопросам необходимости защиты интеллектуальной собственности уделяется недостаточное внимание, как следствие, большая часть научных разработок защищаются патентом лишь для получения научной степени или закрытия отчетности по грантам. Большое число патентов защищают способ, но не само активное вещество (или композицию), или количественные показатели приводятся в виде точечных значений, которые легко обойти, существенные признаки изложены в п. 1 формулы изобретения.

Большая часть патентов не поддерживается в силе больше двух лет, это говорит о том, что защита испрашивалась не для использования, а возможно, для однократного закрытия показателя, что не эффективно в части внедрения разработок. Центром трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, в рамках поддержки имеющихся разработок и выявления новых, проводится патентная аналитика по наиболее востребованным направлениям медицины и здравоохранения.

Успех коммерциализации очень тесно связан и зависит от построения стратегии патентной обязанности и комплексной защиты разработок. Работу, связанную с определением направлений, корректировку или изменение стратегии патентной защиты нужно проводить на каждом этапе реализации проекта.

Центр трансфера медицинских технологий ведет работу по поддержке научных разработок в рамках федерального проекта «Медицинская наука для человека», в том числе в следующих направлениях:

- построение стратегии патентной защиты, схем взаимодействий участников научных проектов при проведении совместных исследований или передачи и коммерциализации технологий;
- соблюдение норм законодательства, решений в области налоговой оптимизации и юридической защиты;
- проведение патентных исследований;
- определение слабых сторон проекта для усиления их, используя базу знаний и дополняя ее необходимым научным, индустриальным, юридическим и иным потенциалом.

Список источников

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 12.04.2013 № 327 «О единой государственной информационной системе учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения» (с изменениями на 28 сентября 2022 года). <https://docs.cntd.ru/document/499014407>

2. Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 06.02.2023 № 107 «Об утверждении Порядка определения уровней готовности разрабатываемых или разработанных технологий, а также научных и (или) научно-технических результатов, соответствующих каждому уровню готовности технологий». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202304050021>

3. Роспатент в цифрах и фактах: годовой отчет Роспатента – 2022. М.: ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности», 2023. <https://rospatent.gov.ru/content/uploadfiles/otchet-2022-ru.pdf>

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/247/e0a6e62yywezqoavrwxsxod3qh4d07q/Andreeva_OV_p231.pdf

Елизарова О.С.

Сопровождение перспективных проектов в здравоохранении: опыт и перспективы

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Отдел по реализации научных программ в сфере лекарственных препаратов (далее – Отдел) – структурное подразделение Центра трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – ЦТМТ) [1]. Деятельность Отдела направлена на обеспечение решения задач по информационно-аналитическому сопровождению проектов перспективных разработок лекарственных препаратов (ЛП), а также комплексному сопровождению разработчиков на предрегистрационном и пострегистрационном этапах жизненного цикла ЛП.

В рамках текущей деятельности Отдел ведет сопровождение 15 перспективных проектов разработки ЛП, одобренных координационным советом по исследованиям и разработкам в медицинской науке при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, а также способствует реализации отдельных задач в рамках федерального проекта «Медицинская наука для человека». В основе деятельности Отдела заложена реализация базовых принципов трансляционной медицины [2] в целях обеспечения формирования комплексной пациент-ориентированной модели здравоохранения. Перспективные проекты разработок ЛП в области онкологии, кардиологии, ангиологии, хирургии, травматологии, неврологии, иммунопрофилактики, сопровождаемые Отделом, ведут следующие учреждения:

- ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России;
- ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России;
- ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России;
- ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;
- ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России;
- ФГБУ РНЦРР Минздрава России;
- ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;
- ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Деятельность Отдела обеспечивает сопровождение перспективных проектов на всех этапах разработки ЛП в соответствии с принципами риск-ориентированного подхода в проектном управлении.

В ходе анализа рисков выявлены основные проблемы разработки новых ЛП: дефицит исследовательского, маркетингового, финансового и бизнес-планирования, затруднения в поиске промышленных и стратегических партнеров. Деятельность отдела нацелена на обеспечение достижения стабильно высоких результатов в проектах разработок ЛП на основе своевременного и комплексного управления перечисленными рисками. С каждым разработчиком ЛП ЦТМТ утверждает согласованную дорожную карту и разработку проект-специфичного плана-графика, индивидуальную оценку и анализ рисков.

В целях оптимизации процессов проектного управления специалисты ЦТМТ разработали базовый трек (от англ. track – путь, курс, трасса) по сопровождению и трансферу оригинального ЛП. Трек обеспечивает комплексный подход к сопровождению проекта и способствует своевременному анализу рисков с разработкой мероприятий по снижению или предотвращению выявленных рисков, а также позволяет провести рационализацию использования ресурсов и сократить сроки реализации проекта за счет параллельного планирования и прохождения нескольких этапов проекта, где это допустимо (*рис. 1*).

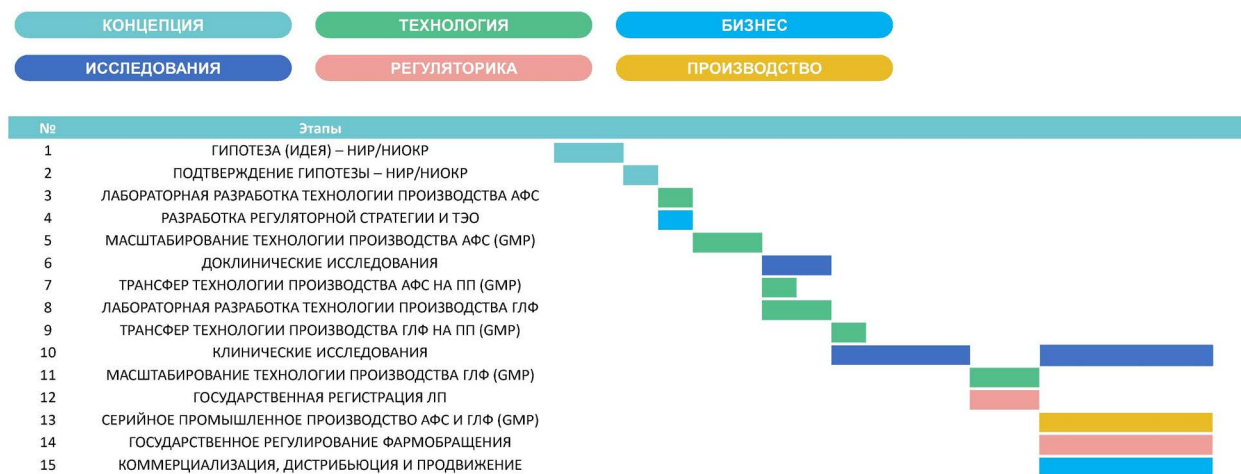


Рис. 1. Пример трека внедрения оригинального лекарственного препарата

Ключевые точки при сопровождении проектов Отделом: планирование, организация и проведение доклинических и клинических исследований; координация задач по выявлению и правовой охране результатов интеллектуальной деятельности между разработчиком и ЦТМТ; поиск промышленных партнеров; поддержка трансфера технологии производства АФС и ГЛФ на производственные площадки; организация включения в стандарты терапии и перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП; динамический мониторинг продвижения ЛП и опыт его медицинского применения. Созданы мультифункциональные проектные команды, каждая из которых обеспечивает в полном объеме достижение конкретных ключевых точек, так происходит управление проектом.

Наблюдается нарастающий интерес отечественных разработчиков к высокотехнологическим и радиофармацевтическим ЛП, средствам иммунопрофилактики.

Одно из направлений деятельности Отдела – ведение перечней организаций на территории Российской Федерации: ведущих доклинических и клинических исследований, фармацевтических производственных, питомников лабораторных животных.

Таким образом, ЦТМТ обладает широким набором инструментов для реализации перспективных проектов разработки ЛП. Применяемые методы ведения проектов позволяют минимизировать основные риски и обеспечить доступность разрабатываемых ЛП для пациентов в оптимальные сроки.

Список источников

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2022 № 40 «О центре трансфера медицинских технологий».
2. Шляхто Е.В., Конради А.О., Галагудза М.М. Трансляционная медицина: вчера, сегодня, завтра. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;(1):47–51.

Скачать презентацию: https://www.regmed.ru/upload/iblock/fa2/t33ho5fufzm8cqdmgfgshk8beh4hb5wf/Elizarova_OS_p231.pdf