

Ответы на часто задаваемые вопросы от Центра экспертизы готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России по итогам конференции «РегЛек-2022» с 16 по 18 ноября 2022 года

Вопрос:

- 1. При обновлении и актуализации аналитической методики должны ли нормы по содержанию примесей в готовых лекарственных формах (ГЛФ) и само количество идентифицированных примесей в ГЛФ для препарата иностранного производителя соответствовать нормам по примесям, приведенным в монографиях Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. / Фармакопеи ЕАЭС на ГЛФ, если таковые статьи имеются? Если это не является обязательным, достаточно ли иностранному производителю соответствовать EP, USP, BP (существует ли какой-либо приоритет между фармакопеями)?**

Ответ:

В рамках процедур ЕАЭС установленные нормы по содержанию примесей в активных фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах должны не уступать нормативным требованиям, приведенным в соответствующих ОФС и ФС ГФ РФ XIV издания и Фармакопеи Союза (при наличии), могут быть заявлены более жесткие нормы. Приоритетной является Фармакопея Союза, фармакопеи государств-членов и далее Европейская фармакопея, Фармакопея США и Британская фармакопея.

Вопрос:

- 2. Если препарат находится на регистрации (новая регистрация ЕАЭС) и, пока шла экспертиза ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, прошло инспектирование, по результатам которого нужно обновление документов по части производства, можно ли, если будет запрос по результатам экспертизы, подать обновленные документы по производству, сославшись на инспектирование?**

Ответ:

Да, это допускается в случае, если обновленные документы не содержат изменений, которые могут быть квалифицированы как изменение производственного процесса лекарственного препарата согласно положениям Приложения № 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»).

Вопрос:

3. Изменения по типу Б.П.г.1.в, IA – добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытания. Просим разъяснить, предусматривается ли проведение фармацевтической экспертизы образцов лекарственного препарата при внесении изменений этого типа, а именно: добавление в нормативный документ по качеству новых параметров с целью приведения НД в соответствие с требованиями ЕАЭС.

В соответствии с требованиями ЕАЭС изменения IA типа не требуют проведения фармацевтической экспертизы.

В каких случаях изменения, вносимые по типу Б.П.г.1.в, IA (добавление в спецификацию нового параметра и соответствующего ему метода испытания с целью приведения НД в соответствие с требованиями Фармакопеи ЕАЭС) потребуют фармацевтической экспертизы образцов, а в каких – не потребуют.

Ответ:

Решение о проведении лабораторных испытаний будет приниматься комиссией экспертов в индивидуальном порядке по результатам экспертизы документов и данных, представленных в регистрационном досье.

Вопрос:

4. В соответствии с Приложением №1 к Правилам (Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения») (пункт 3.2.ж): «Если активная фармацевтическая субстанция (АФС) включена в соответствующий государственный реестр, производитель АФС должен письменно подтвердить заявителю, что производственный процесс не изменялся с даты включения в соответствующий реестр государства-члена».

В какой раздел регистрационного досье включать письменное подтверждение, указанное в пункте 3.2.ж Правил? Какое письмо производителя АФС требуется представить в случае, если производственный процесс изменялся?

Ответ:

Письменное подтверждение о неизменности технологического процесса производства рекомендуется прикладывать как приложение к сопроводительному письму либо в раздел 3.2.S.2.2 регистрационного досье.

В случае если производственный процесс изменялся, и данное изменение было утверждено в рамках национальной процедуры, следует отразить данную информацию в сопроводительном письме, а также указать, что с даты внесения изменений технологический процесс производства не изменялся

Вопрос:

5. Скажите, пожалуйста, можно ли готовить 1 НД на 2 дозировки в рамках расширения регистрации (после приведения в соответствие первой, большей дозировки)? Если да, то лабораторная экспертиза пойдет только по обновленным в соответствии с новой дозировкой разделами? Или по обеим?

Ответ:

Да, можно делать одно НД на 2 дозировки. Лабораторная экспертиза будет только для вводимой дозировки.

Вопрос:

6. Если национальное досье на АФИ содержит стандартные документы досье (без СЕР). При приведении в соответствие планируется подать СЕР. Можно ли это сделать и в какую последовательность включить:

– либо 0000

– либо как изменение 0001 (если как 0001, то 0000 должен быть по всем разделам полностью заполнен по АФИ?)

Ответ:

Для активной фармацевтической субстанции в рамках процедуры приведения регистрационного досье лекарственного препарата, зарегистрированного в государствах-членах, в соответствие с требованиями ЕАЭС с одновременным внесением изменений, может быть представлен сертификат соответствия требованиям монографии Европейской фармакопей, если он не представлялся в рамках национальной процедуры. Указанное изменение должно быть заявлено и может быть классифицировано по коду изменения «Б.Ш.1.а.2», допустимо в версии 0000 не представлять полную информацию на активную фармацевтическую субстанцию в данном случае.

Вопрос:

7. Поясните еще раз, пожалуйста, в какой раздел требуется включить копии на монографии Европейской фармакопей? У нас в запросе эксперт просит включить эти монографии в обоснование спецификаций?

Ответ:

Фармакопейные монографии рекомендуется размещать в разделе «Обоснование спецификации».

Вопрос:

8. Можно ли регистрировать в референтном государстве (например, в РФ) двуязычные макеты упаковок (русский и казахский языки)

лекарственного препарата, если регистрация препарата также планируется в Беларуси и Армении? Запрос вызван тем, что в рамках новой регистрации получили запрос от экспертов убрать казахский язык.

Ответ:

Согласно п. 2 Требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76) предусмотрено нанесение маркировки лекарственных средств на упаковку на государственном языке государства-члена, на территории которого реализуется лекарственное средство.

В Республике Беларусь в соответствии с Конституцией Республики Беларусь государственными языками являются белорусский и русский языки. В Республике Армения государственным языком является армянский язык, а в Республике Казахстан – казахский язык.

Следовательно, поскольку планируется регистрация препарата по процедуре взаимного признания помимо Республики Казахстан в странах-членах ЕАЭС (Республика Беларусь и Республика Армения) в проекте маркировки и соответственно на макетах упаковки должна быть исключена возможность нанесения какой-либо информации на казахском языке.

Вопросы:

9. 1) Указывать ли в спецификации НД ссылки на Фармакопею ЕАЭС с полным указанием номера и названия статьи? Например, ФЕАЭС, 2....., Высокоэффективная жидкостная...

2) Можно ли уже при подаче досье ссылаться на статьи Фармакопеи ЕАЭС, которые вводятся в действие в апреле 2023?

3) Нужен ли ЕАЭС GMP на биологические активные фармацевтические субстанции производства для регистрации биологических лекарственных препаратов?

4) Нужно ли представлять GMP на вносимую площадку:

– по вторичному контролю?

– по выпускающему контролю?

Ответ:

1) В соответствии с Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151 «Об утверждении руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата» при указании ссылки на Фармакопею ЕАЭС приводят название фармакопеи (ФЕАЭС), номер и название ОФС или ФС, например, ФЕАЭС 2.1.2.28. Высокоэффективная жидкостная хроматография.

2) Ссылки на ОФС и ФС на 2-ю часть Фармакопеи ЕАЭС до вступления их в силу не правомерны.

3) В соответствии с Приложением № 14 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78) «Производство активных фармацевтических субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов, должны соответствовать требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС, утверждаемым Евразийской экономической комиссией. Обеспечение соблюдения правил надлежащей производственной практики производителями активных фармацевтических субстанций является обязанностью держателей лицензии на фармацевтическое производство, использующих активные фармацевтические субстанции в качестве исходного сырья». При этом также указано «Инспекции инициируются автоматически в случае биологических субстанций или при наличии стадии стерилизации в производстве стерильной активной фармацевтической субстанции, когда нет никаких доказательств того, что площадка проходила плановые инспекции уполномоченным органом». Таким образом, в качестве доказательств того, что площадка проходила плановые инспекции уполномоченным органом, может быть представлена копия действующего документа, подтверждающего соответствие производственной площадки, требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС, или иные подтверждающие документы, что такие инспекции проводились.

4) В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78) заявитель должен представить в составе регистрационного досье действующий документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики ЕАЭС, производственной площадки (производственных площадок), осуществляющей производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества лекарственного препарата. В отношении производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата заявитель вместо документа, подтверждающего соответствие требованиям надлежащей производственной практики ЕАЭС, вправе представить до окончания срока его действия документ, подтверждающий соответствие требованиям надлежащей производственной практики, выданный производителю лекарственного препарата уполномоченным органом государств-членов, производственной площадки (производственных площадок) лекарственного препарата, осуществляющей производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества.

Вопрос:

10. При приведении в соответствие заявителю нельзя вносить изменения (любые) по сравнению с ранее утвержденным досье.

При этом в запросе ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России по результатам экспертизы заявителя просят существенно менять различные разделы досье (например, представить объединенную

спецификацию для активной фармацевтической субстанции (АФС) в составе лекарственного препарата, или представить мастер-файл активной фармацевтической субстанции (МФАФС), заполненный новой информацией (например, добавить спектр в раздел Структура, хотя DMF на АФС 2015 г и точно такой же был в ранее поданном досье)).

Может ли заявитель не учитывать некоторые требования запроса, которые не укладываются в общий принцип процедуры приведения в соответствие – идентичность ранее поданному досье?

Ответ:

Процедура приведения в соответствие подразумевает не столько механическое переформатирование данных, сколько наполнение материалов досье согласно требованиям ЕАЭС. Если ранее поданное в рамках национальной процедуры досье было неполным, то приемлемым вариантом является обновление его в рамках национальной процедуры с последующим приведением; либо приведение в соответствие с одновременным внесением изменений. В связи с этим запросы, связанные с дополнением и(или) уточнением разделов досье в соответствии с требованиями Правил являются правомочными и должны быть учтены в полном объеме.

Вопросы:

- 11. 1) При добавлении нового производителя активной фармацевтической субстанции в досье по процедуре CEP. Будет ли фармацевтическая экспертиза?**
- 2) При изменении резюме по качеству, требуется обновлять резюме эксперта в 17.1?**
- 3) Обновляем DMF, требуется ли при внесении изменений писать запрос на закрытую часть DMF или производитель сам должен это сделать? Если да, то в какой срок? Можно ли это изменение сгруппировать с изменением в инструкцию по медицинскому применению?**
- 4) Какой тип изменения «смена ссылки с ГФ РФ XIII изд. на ГФ РФ XIV изд.»?**

Ответы:

- 1.** Объем лабораторной экспертизы определяется в соответствии с Руководством по определению объема лабораторных испытаний при экспертизе лекарственных препаратов (Рекомендации от 10 сентября 2019 г № 28).
- 2.** Резюме эксперта в 1.7.1 следует обновлять, если оно требует актуализации.
- 3.** В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78) на активную

фармацевтическую субстанцию предусмотрено предоставление полной информации или мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС) или сертификата соответствия монографии Европейской Фармакопеи (СЕР), а в случае обращения только на территории только одного государства-члена допускается заявлять информацию о том, что АФС включена в Государственный реестр лекарственных средств этого государства члена. Понятие DMF в Правилах отсутствует.

4. Процедуру и классификацию изменения следует определять с использованием Дополнения V (в случае внесения изменений) или Дополнения VI (в случае приведения в соответствие с одновременным внесением изменений). На данный момент в Приложении 19 к Правилам отсутствует процедура и классификация для актуализации ссылки на ГФ РФ (смена ссылки с ГФ РФ XIII изд. на ГФ РФ XIV изд.). На данный момент можно данное изменение отнести к неклассифицируемому изменению IV.