

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 23

к Правилам регистрации и экспертизы  
лекарственных средств для медицинского  
применения

### **УКАЗАНИЯ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ЭКСПЕРТНОГО ОТЧЕТА ПО ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Настоящие указания предназначены для первичной экспертизы заявки на регистрацию воспроизведенного лекарственного препарата.

Основой такой экспертизы, как правило, является оценка подтверждения биоэквивалентности. Если помимо результатов исследований биоэквивалентности представлены доклинические данные, например, с целью квалификации примесей или в обоснование использования новой соли, необходимо провести экспертизу доклинических данных. По аналогии, могут быть представлены дополнительные клинические данные (например, результаты исследований терапевтической эквивалентности), требующие проведения клинической экспертизы. В этих случаях данный отчет необходимо дополнить соответствующими заголовками из соответствующих форм экспертного отчета по экспертизе полных регистрационных досье.

Воспроизведенные лекарственные препараты имеющие такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и биоэквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности.

Различные соли, эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества признаются одним и тем же действующим веществом, если их безопасность и (или) эффективность существенно не отличаются. В таких случаях заявитель должен представить дополнительные сведения, содержащие подтверждение безопасности и (или) эффективности других солей, сложных эфиров или иных производных действующего вещества. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой.

Целью данного типа заявки также является исключение необходимости повторных и ненужных испытаний и исследований.

Исследования биоэквивалентности у человека могут не требоваться, если заявитель подтверждает, что воспроизведенный препарат удовлетворяет соответствующим критериям, освобождающим от необходимо проведения таких исследований, описанных в Правилах проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов Союза.

## **1. Доклиническая оценка**

### *ДЛЯ ЗАЯВОК НА РЕГИСТРАЦИЮ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕЗ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ*

Сформулируйте запись по форме, приведенной ниже, если не представлены новые доклинические данные.

*<Представлен доклинический обзор по фармакологии, фармакокинетике и токсикологии, который [привести краткую характеристику обзора]. В обзоре приводится обоснование*

*отсутствия необходимости представления дополнительных данных по доклинической фармакологии, фармакокинетике и токсикологии. Доклинические аспекты ОХЛП согласуются с ОХЛП референтного препарата. По результатам экспертной оценки установлена приемлемость профиля примесей.>*

Заключение следует сформулировать, используя один из следующих возможных вариантов:

*<Считаю, что доклинический обзор основан на современных и достаточных данных научной литературы. Необходимость представления дополнительных доклинических данных отсутствует.>*

*<Считаю, что доклинический обзор по фармакологии, фармакокинетике и токсикологии неприемлем, поскольку [дать комментарий]>*

Если выбран второй вариант, следует представить подробное описание недостающих сведений; влияние, которое оказывает отсутствие таких сведений; и все возможные запросы о представлении дополнительных данных. Затем их следует преобразовать в проект перечня замечаний (раздел 4).

Если воспроизведенный препарат содержит другую соль, сложные или простые эфиры, изомеры (энантиомеры), смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества, необходимо включить соответствующее указание об этом:

*<Резюме литературных источников в отношении доклинических данных [название лекарственного препарата] и обоснование того, что другая [соль, сложный эфир, простой эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс, производное] действующего вещества по свойствам значительно не отличается от профиля безопасности и эффективности*

*референтного препарата, [не]представлено и [не]принимается уполномоченным органом. Это [не]согласуется с соответствующими правилами Союза, поэтому [не]требуется проведение дополнительных доклинических исследований.>*

*ДЛЯ ЗАЯВОК НА РЕГИСТРАЦИЮ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ  
ЛЕНКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ДОКЛИНИЧЕСКИМИ  
ДАНЫМИ*

В отдельных случаях новые доклинические данные представляют с целью квалификации примесей, в обоснование использования новой соли или вследствие появления новых доклинических данных в связи с обновлением или в рамках существующего клинического опыта, например, в отношении беременности, лактации, влияния на интервал QT и т.д., которые могут влиять на общую характеристику лекарственного препарата (далее – ОХЛП). В таком случае необходимо провести новую экспертизу доклинических данных. Здесь допускается привести и при необходимости прокомментировать такие особенности, как недавно опубликованные и клинически значимые данные на животных, представленные в обзоре.

В целях описания этих сведений следует использовать соответствующие заголовки («Фармакология», «Фармакокинетика», «Токсикология») формы экспертного отчета для полных регистрационных досье. Приведенная ниже структура содержит лишь заголовки верхнего уровня, необходимо добавить соответствующие подзаголовки. Кроме того, экспертиза может влиять на разделы 4.6 и 5.3 ОХЛП (токсикология, мутагенность, канцерогенность, репродуктивная

токсичность: тератогенность, беременность, грудное вскармливание), которые следует указать в данном разделе.

### **1.5. Заключение по доклиническим аспектам**

Если представлены новые доклинические данные, необходимо составить соответствующее заключение.

ОХЛП воспроизведенного препарата должна быть в целом идентична референтному препарату. Следует указать наличие идентичности ОХЛП воспроизведенного и референтного препарата. При наличии различий их следует перечислить в данном разделе и указать их обоснованность.

Следует указать вопросы, требующие пояснения. Их следует включить в оценку пользы/риска клинической части настоящего отчета и перечислить в перечне замечаний.

В конце подраздела следует сделать заключение, используя один из следующих вариантов:

*<Препятствия к регистрации <ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ>, с доклинической точки зрения, отсутствуют.>*

или

*<Как указано выше, имеется ряд замечаний, которые необходимо устранить, см. перечень замечаний.>*

Обязательства для заявителя принять пострегистрационные меры: при наличии замечаний по доклиническим вопросам, они подлежат включению в ОХЛП, регистрационное удостоверение и единый реестр как отдельный раздел в качестве условий регистрации. Каждую меру, определенную в качестве такого условия, необходимо надлежащим образом обосновать, а именно, следует объяснить необходимость

включения такого условия в контексте положительного соотношения польза/риск:

*<Считаю необходимым принять следующие меры, чтобы устранить замечания к доклиническим аспектам: [перечислить необходимые меры]>*

## **2. Клинические аспекты**

### **2.1. Введение**

Следует описать: показания к применению и режим дозирования (разделы 4.1 и 4.2 ОХЛП), фармакодинамику и фармакокинетику действующего вещества, ФК-резюме действующего вещества и препарата: данные об абсорбции, распределении, метаболизме, выведении, представляющие особый интерес для исследований биоэквивалентности (линейность, время элиминации и т.д.)<sup>1</sup>.

В конце данного подраздела следует сделать резюмирующую формулировку по формату, представленному ниже.

*<Экспертиза проведена с использованием Правил проведения исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов Союза, а также [указать наименование иных подходящих руководств и рекомендаций]>.*

*<Заявитель [не]получил научную консультацию уполномоченной экспертной организации, касающуюся клинической разработки.*

*Данная консультация касалась следующего: [представить резюме]. Заявитель [не]воспользовался данной научной консультацией.>*

---

<sup>1</sup> например, такие руководства, как Goodman & Gilman, Martindale и т.д.

### **2.1.1. Аспекты соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP)**

В данном разделе и разделе 3.1, а также в модуле «Общее описание» экспертного отчета необходимо отразить вопросы соответствия требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP).

В данном разделе необходимо рассмотреть:

– Все сомнения, возникшие в ходе экспертизы относительно соблюдения правил надлежащей клинической практики (GCP) и связанных регуляторных и этических требований (правильность данных, соблюдение протокола и соблюдение этических аспектов).

– Декларацию соблюдения этических стандартов клинических исследований предусмотренную Правилами надлежащей клинической практики Союза (GCP) или их эквивалента.

– Целесообразность проведения GCP-инспекции, исходя из Правил регистрации и экспертизы или документов государств-членов Союза.

Подробная информация о факторах, обуславливающих необходимость в проведении инспекции, приведена в соответствующем приложении к Правилам проведения фармацевтических инспекций Союза.

Для запроса о проведении инспекции на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP) необходимо:

– обратиться в национальный фармацевтический инспекторат;

– определить вместе с инспекторатом исследования, объекты и специфические вопросы или проблемы, имеющие отношение к

проведению инспекции;

– подготовить официальный запрос на проведение инспекции, который подается на рассмотрение инспекторов и дальнейшее согласование с уполномоченными экспертными организациями государств-членов Союза, после чего запрос утверждается уполномоченными органами и включается в план инспекций (90 или 120 день).

## **2.2. Биовейверы**

В данном разделе следует описать две разновидности биовейвера:

- биовейвер для дозировки(ок)
- биовейвер на основании БСК

Необходимо учесть соответствующие требования Правил проведения исследования биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств Союза.

Данный раздел следует использовать для оценки обоснования отказа от проведения исследований биоэквивалентности, например, в отношении определенных лекарственных форм в соответствии с вышеупомянутыми правилами.

## **2.3. Клиническая фармакология**

### **2.3.1. Фармакокинетика**

*<В обоснование заявки представлено [указать число] исследование(й) биоэквивалентности, [указать число] фармакодинамических исследований, [указать число] исследований терапевтической эквивалентности.>*



Следует привести оценку обоснованности представления нескольких исследований биоэквивалентности. Если проведено несколько клинических исследований, каждое такое исследование необходимо описать отдельно, используя приведенную ниже структуру в форме таблицы.

**Таблица 1.** Табличный обзор клинических исследований

<b>Исследование &lt;НОМЕР&gt;: &lt;НАЗВАНИЕ&gt;</b>
<b><u>Методы</u></b>

<p><b>Дизайн исследования</b></p> <p>Подробное описание дизайна исследования, включая процедуры приема препарата (натощак или после еды), отмывочный период, характеристика пищи в условиях после еды/натощак, компоненты пищи (в исследованиях с приемом после еды), многократное/однократное введение, принятая доза, отмывочный период, ослепление, перекрест, рандомизация, схема отбора образцов, анализируемое соединение (исходное вещество и (или) метаболиты) и биоматериал (плазма, моча и др.).</p> <p>Если исследование проведено в стационарном (равновесном) состоянии — соответствующие сведения (многократный прием).</p> <p>Номер протокола, продолжительность исследования, сведения об исследователе, исследовательском центре, биоаналитическом центре, биостатистике и (или) биостатистическом центре.</p> <p><b>Комментарий эксперта</b></p> <p>Критическая оценка приемлемости дизайна исследования.</p>
<p><b>Исследуемый препарат и референтный препарат</b></p> <p>Необходимо в табличном формате представить подробные сведения о референтном препарате (наименование): дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, дата регистрации в Союзе и подробные сведения (такие как, номер серии и страна производства) серий, использованных в клинических исследованиях.</p> <p>Необходимо включить следующие сведения: номинальная дозировка исследуемого препарата и референтного препарата, а также фактическое содержание действующего вещества по протоколу испытаний (сертификату анализа) обоих препаратов, использованных в исследовании биоэквивалентности, размер серии исследуемого препарата (в рамках проведенного исследований) и предполагаемый размер его промышленной серии.</p> <p><b>Комментарий эксперта</b></p> <p>Необходимо указать, представлены ли требуемые данные, идентичен ли исследуемый препарат по составу и методу производства препарату, заявленному на регистрацию.</p>
<p><b>Изученная(ые) популяция(и)</b></p> <p>Следует указать количество субъектов, включенных в исследование, в ФК- и статистический анализ, выбывших (с подробным описанием причины), привести их этническую принадлежность, пол, возраст, состояние здоровья и т.д.</p> <p><b>Комментарий эксперта</b></p> <p>Необходимо указать, соответствует ли выбор субъектов правилам исследований воспроизведенных лекарственных препаратов Союза, соблюдены ли критерии включения/невключения, правилен ли расчет размера выборки, оценить влияние этнической принадлежности, пола, возраста, состояния здоровья и т.д. Оцените обнаруженные отклонения/нарушения протокола.</p>
<p><b>Аналитические методы</b></p> <p>Подробное описание использованных аналитических методов с акцентом на характеристику валидации методики и контроль качества выполнения анализов.</p> <p>Представьте все сведения, значимые для экспертизы отчета по валидации биоаналитической методики, в соответствии с правилами исследований воспроизведенных лекарственных препаратов Союза.</p> <p><b>Комментарий эксперта</b></p> <p>Укажите, является ли аналитический метод приемлемым, валидированным, удовлетворительна ли работа с образцами. Оцените обнаруженные отклонения/нарушения протокола.</p>
<p><b>Фармакокинетические переменные</b></p> <p>Обобщите фармакокинетические параметры и методы их расчета (немодельные/модельные, программное обеспечение для ФК-анализа. Выбор первичных и</p>

вторичных конечных точек).

**Комментарий эксперта**

Оцените правильность фармакокинетических параметров и методов их расчета.

<b>Статистические методы</b>				
Описание статистических методов, включая заранее заданные критерии приемлемости.				
<b>Комментарий эксперта</b>				
Оцените, правильность выбранных статистик, приемлемость методов (преобразования, параметрические тесты, работа с отсутствующими значениями, выбросы, основание для заключения о биоэквивалентности, наличие выявленных отклонений/нарушений протокола, обоснованность расширения критериев приемлемости).				
<b>Результаты</b>				
Обобщите соответствующие данные для оценки биоэквивалентности в приведенных ниже таблицах, но не копируйте подробные статистические расчеты из отчета о клиническом исследовании.				
<b>Таблица X. Фармакокинетические параметры [указать биообразец] (непреобразованные значения)</b>				
Фармакокинетический параметр	Исследуемый препарат		Препарат сравнения	
	<арифметическое > <геометрическое> среднее	<Ст.откл. > <CV%>	<арифметическое > <геометрическое> среднее	<Ст.откл. > <CV%>
<AUC <sub>(0-t)</sub> >				
<AUC <sub>(0-72 ч)</sub> >				
AUC <sub>(0-∞)</sub>				
C <sub>max</sub>				
t <sub>max</sub> *				
<AUC <sub>0-t</sub>	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до t»>			
<AUC <sub>0-72 ч</sub>	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до 72 часов»>			
AUC <sub>0-∞</sub>	площадь под кривой «концентрация–время от нуля до бесконечности»>			
C <sub>max</sub>	максимальная плазменная концентрация			
T <sub>max</sub>	время достижения максимальной концентрации (* – медиана, размах)			
<b>Таблица X. Фармакокинетические параметры [указать биообразец] (лог-преобразованные значения)</b>				
Фармакокинетический параметр	Отношение геометрических средних исследуемого ЛП к референтному ЛП	Доверительные интервалы	CV%*	
<AUC <sub>(0-t)</sub> >				
<AUC <sub>(0-72 ч)</sub> >				
C <sub>max</sub>				
* рассчитанный на основании остаточного среднеквадратичного отклонения (residual mean squares)				
Если проведены исследования в равновесном состоянии, необходимо составить аналогичные таблицы с указанием следующие параметры: AUC <sub>0-τ</sub> , C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> и индекса флуктуации (флуктуация между максимумом и минимумом, %).				
<b>Комментарий эксперта</b>				
<b>Данные по безопасности</b>				
Следует составить краткое резюме нежелательных явлений, отмеченных в исследовании биоэквивалентности. Не требуется делать заключение на основании сравнения этих				

данных для исследуемого и референтного препаратов.
--

## **Заключение**

*<Исходя из представленных результатов исследования(й) биоэквивалентности [указать (торговое) наименование исследованного лекарственного препарата] признается биоэквивалентным [указать наименование референтного препарата]>.*

или

*<В связи [указать основания] [указать (торговое) наименование исследованного лекарственного препарата] признается биоэквивалентным [указать наименование референтного препарата]>.*

Если применимо, может быть использована следующая формулировка

*<Результаты исследования [номер исследования] с препаратом, содержащим [XX мг], [могут/не могут] быть экстраполированы на другие дозировки [XX мг], в соответствии с условиями, изложенными в Правилах проведения исследований воспроизведенных лекарственных препаратов Союза>.*

### **2.3.2. Фармакодинамика**

Следует использовать стандартную формулировку.

*<Результаты новых фармакодинамических исследований не представлены, в контексте настоящей заявки подобные исследования не требуются.>*

Как правило, новые данные не требуются и не подаются. Однако, если биоэквивалентность невозможно подтвердить в рамках фармакокинетических исследований, их представление необходимо в целях подтверждения терапевтической эквивалентности.

### 2.3.3. Пострегистрационный опыт

Оцените представленные данные по безопасности (если препарат зарегистрирован за пределами Союза). Следует принимать во внимание, что эти сведения касаются лекарственного препарата, а не его действующего вещества.

Как правило, можно ограничиться следующей формулировкой:

*<Пострегистрационный опыт применения отсутствует.  
Лекарственный препарат не применялся за пределами Союза.>*

### 2.3.4. Обсуждение клинических аспектов

Обсудите критические элементы дизайна, особенно если они отличаются от стандартного перекрестного дизайна, например, параллельный дизайн, прием после еды, исследование у пациентов и т.д. Необходимо проанализировать выбор анализируемого вещества (исходное соединение или метаболит), а также биоаналитического метода. Кроме того, укажите заранее выбранные критерии признания биоэквивалентности, особенно если было совершено масштабирование в отношении высоко вариабельных препаратов (например, использовался ли повторный дизайн для оценки коэффициента вариабельности) или в отношении препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Следует указать, выдержали ли результаты заранее установленные критерии признания биоэквивалентности. Необходимо обобщить все замечания в отношении проведения исследования (например, выбывание/замена субъектов). Если проведено несколько исследований с референтным препаратом, оцените согласованность полученных данных.

Все сомнения относительно несоответствия исследования требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза (GCP) необходимо четко описать и оценить.

### **2.3.5. Заключение по клиническим аспектам**

Следует сделать заключение по клиническим аспектам и перенести замечания в перечень замечаний.

Если воспроизведенный препарат содержит другую соль, простые или сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные фармацевтической субстанции, следует сделать соответствующее указание:

*<Резюме литературных источников в отношении клинических данных [название лекарственного препарата] и обоснование того, что другая [соль, сложный эфир, простой эфир, изомер, смесь изомеров, комплекс, производное] действующего вещества по свойствам значимо не отличается от профиля безопасности и эффективности референтного препарата, [не]представлено и [не]принимается уполномоченным органом. Это [не]согласуется с соответствующими правилами Союза, поэтому [не]требуется проведение дополнительных клинических исследований.>*

Обязательства для заявителя принять пострегистрационные меры: в отдельных случаях, клинические данные, которые являются «ключевыми» для оценки соотношения «польза/риск» могут быть затребованы экспертом как одно из условий регистрации. Запрос экспертом таких данных в пострегистрационном периоде выполняется в виде нижеследующей формулировки и включается в состав ОХЛП как отдельный раздел в качестве условий регистрации. Каждый запрос,



определенный в качестве такого условия, необходимо надлежащим образом обосновать, а именно, следует объяснить необходимость включения такого условия в контексте положительного соотношения польза/риск:

*<Считаю необходимым принять следующие меры, чтобы устранить замечания к клиническим аспектам: [перечислить необходимые меры]>*

### **3. Фармаконадзор**

#### **3.6. Система фармаконадзора**

*<Заявитель представил документы, содержащие подробное описание системы фармаконадзора. Представлена декларация, подписанная заявителем и уполномоченным лицом по фармаконадзору, удостоверяющая, что заявитель имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор, и средства, необходимые для уведомления о любой нежелательной реакции, возникающей в Союзе или в третьих странах.>*

*<Считаю, что система фармаконадзора, описанная заявителем, удовлетворяет требованиям и содержит достаточное подтверждение того, что заявитель имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо, ответственное за фармаконадзор, и средства, необходимые для уведомления о любой нежелательной реакции, возникающей в Сообществе или в третьей стране.>*

*<Считаю, что описанная заявителем система фармаконадзора, имеет следующие недостатки: <перечень недостатков>*

*<При условии устранения заявителем недостатков до начала реализации лекарственного препарата уполномоченный орган может признать систему фармаконадзора как удовлетворяющую требованиям. Заявитель должен обеспечить наличие и функционирование системы фармаконадзора до начала реализации.>*

### **3.7. План управления рисками**

Эксперт должен завершить первую общую экспертизу досье и привести все основные замечания к плану управления рисками (ПУР) до первого запроса дополнительной информации или пояснений. Целесообразно отметить конкретные замечания и сомнения, выявленные в ходе экспертизы досье, которые могут повлиять на ПУР. К ним относятся определенные данные доклинической безопасности, пробелы в данных клинической фармакологии, потенциальные сигналы безопасности по данным клинических исследования и т.д. На этой стадии особенно важно выявить опасения в отношении безопасности (важные идентифицированные риски, важные потенциальные риски, важная недостающая информация). Это особо важно, если данные вопросы не были обозначены заявителем в досье и (или) не были отражены в ПУР.

**Замечания и (или) сомнения, которые должен учесть эксперт при экспертизе ПУР:**

Следует указать замечания и сомнения, выявленные в рамках общей экспертизы досье, которые должен рассмотреть специалист в области фармаконадзора при экспертизе плана управления рисками.

#### **4. Перечень замечаний эксперта**

Наличие критических замечаний делает невозможным рекомендацию по одобрению заявки на регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя более одного вопроса, поэтому следует использовать параграфы и подзаголовки в данном случае. Важно, чтобы критическое замечание было понятно и четко изложено. Для этого могут понадобиться подробные комментарии со ссылками на подходящие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства).

В идеальном случае, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа/мер, ожидаемых от заявителя.

«Прочие замечания» могут повлиять на предлагаемые условия получения регистрационного удостоверения и содержание информации о лекарственном препарате. Эти проблемные вопросы должны быть решены перед одобрением заявки; в противном случае, заявка может быть отклонена.

Данный список замечаний необходимо скопировать в модуль «Общее описание» экспертного отчета.

**5. Рекомендуемые экспертом условия, выполнение которых необходимо для получения заявителем регистрационного удостоверения и утверждения общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и дизайна упаковки лекарственного препарата.**

**6. Список литературы**