

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

**ИЗМЕНЕНИЯ,
вносимые в Правила регистрации и экспертизы
лекарственных средств для медицинского применения**

1. В пункте 3:

а) подпункт «б» изложить в следующей редакции:

«б) лекарственных препаратов, которые предназначены для применения в условиях чрезвычайных ситуаций, угрозы их возникновения или возникновения чрезвычайных ситуаций, для профилактики и лечения заболеваний и поражений, представляющих опасность для окружающих, полученных в результате воздействия химических, биологических, радиационных факторов, обращение которых регулируется законодательством государств-членов;»:

б) дополнить подпунктом «в» следующего содержания:

«в) ветеринарных лекарственных препаратов, обращение которых регулируется иными актами, входящими в право Союза.».

2. В пункте 5:

а) подпункт «д» дополнить словами «государств-членов»;

б) дополнить абзацами следующего содержания:

«В случае и порядке, предусмотренном законодательством государств-членов, допускается предоставление пациентам и применение у них незарегистрированных лекарственных препаратов. К таким лекарственным препаратам относятся, в том числе:

лекарственные препараты, ввозимые в государство-член для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента либо оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов с редкой и (или) особо тяжелой патологией, на основании заключения (разрешительного документа), выданного уполномоченным органом государства-члена;

высокотехнологичные лекарственные препараты, изготавливаемые на нестандартизованной (не рутинной) основе и применяемые в пределах того же государства-члена в стационаре в целях исполнения индивидуального медицинского назначения лекарственного препарата, специально произведенного для отдельного пациента.

Производство таких высокотехнологичных лекарственных препаратов разрешается уполномоченным органом государства-члена. Государства-члены обязаны обеспечить эквивалентность требований, предъявляемых к прослеживаемости серий и партий лекарственных препаратов, установленных законодательством государств-членов и к фармаконадзору в соответствии с правом Союза.».

3. В пункте 18:

а) в третьем предложении абзаца первого слова «, указанных в разделе VII настоящих Правил, а также в случаях,» исключить;

б) после абзаца первого дополнить абзацем следующего содержания:

«Срок действия регистрационного удостоверения на лекарственный препарат, зарегистрированный условно, определяется с учетом положений раздела VII.III настоящих Правил.».

4. Пункт 19 дополнить понятиями:

«данные реальной клинической практики» – данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания

медицинской помощи, полученные из различных источников;

«доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» – клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики;».

5. Пункт 20 изложить в следующей редакции:

«20. Регистрация лекарственных препаратов может осуществляться по требованию заявителя в соответствии с процедурой взаимного признания или децентрализованной процедурой регистрации.».

6. Подпункт «б» пункта 21 дополнить предложением: «Допускается одновременное инициирование процедуры взаимного признания в нескольких государствах признания.».

7. В пункте 38 слова «инспекции (внеплановой или плановой)» заменить словами «фармацевтической инспекции».

8. В пункте 45, в пункте 1.3 приложения № 1, пунктах 4.1, 4.2 приложения № 11, пунктах 4.1 и 4.2 приложения № 16, пункте 12 приложения № 17, пункте 1.3.1 приложения № 24 слова «по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов» заменить словами «по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата».

9. Пункт 47 изложить в следующей редакции:

«47. В целях регистрации лекарственного препарата заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства следующие документы и материалы:

заявление по форме, установленной приложением № 2 к настоящим Правилам, на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной цифровой подписью (электронной подписью) в соответствии с законодательством государства-члена (далее – электронная подпись), в которое осуществляется подача такого заявления;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случае и порядке, установленных законодательством референтного государства на бумажном носителе или в виде электронного документа;

регистрационное досье в соответствии с приложениями № 1 – 5 к настоящим Правилам на электронном носителе в виде электронных документов;

образцы лекарственных препаратов.

Образцы лекарственных препаратов, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов лекарственных препаратов, указанных в абзаце пятом настоящего пункта, представляются по согласованию с экспертной организацией.

Образцы лекарственных препаратов, специфические реагенты и другие материалы представляются в количествах, согласованных с экспертной организацией и необходимых для проведения не более чем 3-кратного анализа в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству лекарственных препаратов или иными спецификациями, входящими в состав регистрационного досье, в срок, согласованный уполномоченным органом (экспертной организацией),

не входящий в общий срок экспертизы и регистрации лекарственного препарата.

Не требуется предоставление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие:

труднодоступности образцов лекарственных препаратов стандартных образцов, специфических реагентов и других материалов (в том числе, но не ограничиваясь, при их отнесении к категории орфанных, высокотехнологических, радиофармацевтических, наркотических, психотропных или предназначенных для лечения высокочувствительных нозологий вследствие их высокой стоимости),

невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов на территорию государства-члена и (или) их хранения, отсутствии специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации;

и других причин по решению уполномоченного органа (экспертной организации) в индивидуальном порядке.

В соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах 2 – 4 настоящего пункта может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя, в случаях, предусмотренных настоящими Правилами.».

10. Пункт 48 дополнить абзацами следующего содержания:

«При проведении лабораторных испытаний в таких случаях участие представителей экспертной организации может быть

осуществлено с использованием средств дистанционного взаимодействия (посредством видеосвязи) в условиях:

угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации (чрезвычайного положения);

возникновения угрозы распространения эпидемических заболеваний, представляющих опасность для окружающих;

заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;

возникновения обстоятельств непреодолимой силы или обстоятельств, независящих от воли сторон, которые несут угрозу причинения вреда жизни и здоровью представителям экспертной организации (например, по политическим, медицинским или иным причинам).».

11. В подпункте «г» пункта 49, подпункте «г» пункта 89 слова «внеплановой или плановой» удалить.

12. Абзац первый пункта 58 дополнить предложением: «В случае включения фармацевтической инспекции в план проведения инспекций, подготовка отчета завершается без учета результатов инспектирования.».

13. Пункт 64 дополнить подпунктом «ж» следующего содержания:
«ж) при непредоставлении заявителем в установленный срок документов и сведений, запрошенных уполномоченным органом (организацией).».

14. В пункте 66:

а) абзац второй изложить в следующей редакции:

«заявления на регистрацию лекарственного препарата по процедуре взаимного признания на бумажном носителе или в виде

электронного документа, подписанного электронной подписью, по форме согласно приложению № 2 к настоящим Правилам;»;

б) абзац третий дополнить словами «на бумажном носителе или в виде электронного документа»;

в) абзац четвертый изложить в следующей редакции:

«модуля 1 регистрационного досье на электронном носителе в виде электронных документов в том числе с актуализированными документами, относящимися исключительно к государству признания. В сопроводительном письме заявитель обязан предоставить сведения обо всех внесенных в регистрационное досье изменениях, в случае если они были инициированы до подачи заявления на регистрацию в государства признания, с указанием номеров заявлений и приложением копий решений (заключений) уполномоченного органа референтного государства.».

г) дополнить абзацами следующего содержания:

«Заявление не может быть подано в государства признания до завершения инициированных в референтном государстве процедур внесения изменений (при наличии). После инициирования процедуры регистрации в государствах признания и до ее завершения в государствах признания, в которых эта процедура инициирована, заявитель не в праве инициировать процедуры внесения изменений в референтном государстве, за исключением срочных изменений по безопасности.

При подаче срочных изменений по безопасности в референтное государство заявитель в течение суток обязан уведомить об этом факте осуществляющий процедуру признания уполномоченный орган (экспертную организацию) государства признания.

В соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах 2 – 4 настоящего пункта может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного предоставления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя, в случаях, предусмотренных настоящими Правилами.»;

15. Дополнить пунктом 66¹ следующего содержания:

«66¹. Допускается внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата в референтном государстве в соответствии с приложениями № 19 и 20 до инициирования процедуры взаимного признания в государстве (государствах) признания. При этом в государство признания референтным государством должен быть представлен актуализированный экспертный отчет по итогам внесения изменений (если применимо).

По выбору заявителя допускается одновременное инициирование процедуры взаимного признания в нескольких государствах признания.».

16. Подпункты «а» и «б» пункта 69 изложить в следующей редакции:

«а) рассмотрения заявления, документов и сведений, представленных в регистрационном досье, актуальном (с учетом внесенных изменений в регистрационное досье, при наличии) в референтном государстве на момент подачи заявления в государства признания;

б) рассмотрения экспертного отчета об оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства,

актуализированного в референтном государстве на момент подачи заявления в государства признания.».

17. В пункте 81 слова «лекарственного препарата.» заменить словами «лекарственного препарата, а также при непредоставлении заявителем в установленный срок документов и сведений, запрошенных уполномоченным органом (экспертной организацией).».

18. Пункт 86 изложить в следующей редакции:

«86. В целях регистрации лекарственного препарата заявитель предоставляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства следующие документы:

заявление на регистрацию лекарственного препарата на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, в установленной форме в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу лекарственного препарата в случае и порядке, установленных законодательством референтного государства, на бумажном носителе или в виде электронного документа;

регистрационное досье в соответствии с приложениями № 1 – 5 к настоящим Правилам на электронном носителе в виде электронных документов;

образцы лекарственных препаратов.

Образцы лекарственных препаратов, стандартные образцы активных фармацевтических субстанций и родственных примесей, специфические реагенты и другие материалы, необходимые для проведения испытаний образцов, указанных в абзаце пятом настоящего пункта, предоставляются по согласованию с экспертной организацией.

Образцы, специфические реагенты и другие материалы предоставляются в количествах, согласованных с экспертной организацией, необходимых для проведения не более чем 3-кратного анализа в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству лекарственных препаратов в срок, согласованный уполномоченным органом (экспертной организацией) и не входящий в общий срок экспертизы и регистрации лекарственного препарата.

Не требуется предоставление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие:

труднодоступности образцов лекарственных препаратов стандартных образцов, специфических реагентов и других материалов (в том числе, но не ограничиваясь, при их отнесении к категории орфанных, высокотехнологических, радиофармацевтических, наркотических, психотропных или предназначенных для лечения высокочувствительных нозологий вследствие их высокой стоимости);

невозможности соблюдения условий транспортировки вышеуказанных образцов на территорию государства-члена и (или) их хранения;

отсутствия специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации;

и других причин по решению уполномоченного органа (экспертной организации) в индивидуальном порядке.

В соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах 2 – 4 настоящего пункта может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе,

подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя, в случаях, предусмотренных настоящими Правилами.».

19. Пункт 87 дополнить абзацем следующего содержания:

«В случаях невозможности проведения лабораторных испытаний в лабораториях производителя или контрактных лабораториях производителя (в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и (или) при возникновении угрозы распространения заболеваний, представляющего опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных природных, химических, биологических, радиационных факторов, при которых присутствие представителя экспертной организации не представляется возможным, или при других обстоятельствах (например, связанных с особенностями производства и контроля качества конкретного лекарственного препарата категорий, указанных в абзацах 8 – 11 пункта 47), по согласованию с уполномоченным органом (экспертной организацией) экспертиза качества проводится на основании документации производителя (протоколов анализа производителя) в том числе с использованием средств дистанционного взаимодействия, включая аудио- или видеосвязь.».

20. Пункт 88 изложить в следующей редакции:

«В срок не более 14 рабочих дней со дня подачи документов в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявитель предоставляет в уполномоченные органы (экспертные организации) государств признания:

заявление на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, по установленной форме в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;

модуль 1 регистрационного досье на электронном носителе в виде электронных документов;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за регистрацию и экспертизу в случае и порядке, установленных в соответствии с законодательством государства признания, представляются в виде электронных документов.

При наличии соответствующих требований в законодательстве государства-члена предоставляются общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению и макеты упаковок лекарственного препарата на государственном языке государства признания.

В соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах 2 – 4 настоящего пункта, может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного предоставления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя, в случаях, предусмотренных настоящими Правилами.».

21. Абзац первый пункта 99 дополнить предложением: «В случае включения фармацевтической инспекции в план проведения инспекций, подготовка отчета завершается без учета результатов инспектирования.».

22. Пункт 114 дополнить подпунктом «ж» следующего содержания:

«ж) при непредоставлении заявителем в установленный срок документов и сведений, запрошенных уполномоченным органом (экспертной организацией).».

23. Раздел VII изложить в следующей редакции:

«VII. Установление пострегистрационных мер

VII.I. Регистрация лекарственного препарата с установлением дополнительных требований

116. Уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства в отношении лекарственного препарата при его регистрации и осуществлении процедур, связанных с регистрацией, могут устанавливаться одно или несколько из следующих дополнительных требований:

включение в систему управления рисками определенных мер для обеспечения безопасного применения лекарственного препарата;

проведение пострегистрационных исследований безопасности лекарственного препарата;

установление дополнительных требований к регистрации лекарственного препарата и подаче сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях;

проведение пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата, при необходимости – исследований различных аспектов эффективности лекарственного препарата, которые не могут быть исследованы до начала реализации лекарственного препарата;

другие условия или ограничения в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

Установленные условия и ограничения, а также сроки их выполнения указываются в регистрационном удостоверении, едином

реестре, а также в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению.

117. Продолжение нахождения лекарственного препарата, являющегося объектом процедур, описанных в настоящем пункте, на рынке Союза возможно лишь на основании переоценки соотношения «польза – риск», проводимой ежегодно уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства, с подготовкой экспертного отчета по оценке лекарственного препарата.

Уполномоченный орган референтного государства вправе отменить действие регистрационного удостоверения лекарственного препарата в случаях невыполнения держателем регистрационного удостоверения дополнительных требований, установленных уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства в отношении данного лекарственного препарата при его регистрации и осуществлении процедур, связанных с регистрацией в соответствии с пунктом 116 настоящих Правил, и не подтверждения положительного соотношения «польза – риск» при переоценке соотношения «польза – риск», проводимой ежегодно уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства.

118. Условием регистрации и подтверждения регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата уполномоченным органом может быть установлено обязательство по выполнению держателем регистрационного удостоверения:

а) пострегистрационных исследований безопасности лекарственного препарата в случае наличия опасений по поводу рисков данного лекарственного препарата. В случае если риски относятся более чем к одному лекарственному препарату, уполномоченные органы государств-членов способствуют проведению держателями

регистрационных удостоверений таких лекарственных препаратов совместных пострегистрационных исследований безопасности;

б) пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата, если понимание заболевания или клиническая методология показывают, что предыдущие оценки эффективности требуют существенного пересмотра.

119. Держатель регистрационного удостоверения вправе представить письменные объяснения на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, в ответ на введение обязательства, предусмотренного пунктом 118 настоящих Правил, в течение 90 календарных дней со дня получения соответствующего уведомления от уполномоченного органа (экспертной организации) о введении обязательства.

120. На основании письменных объяснений, представленных держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата в соответствии с пунктом 119 настоящих Правил, уполномоченный орган (экспертная организация) должен снять или подтвердить обязательство о проведении исследований, указанных в пункте 118 настоящих Правил, в течение 30 календарных дней. В случае подтверждения обязательства, указанного в пункте 118 настоящих Правил, условия регистрации лекарственного препарата должны быть изменены путем включения в них соответствующих положений, а также должны быть изменены системы управления рисками.

VII. II. Регистрация лекарственного препарата в исключительных случаях

120.1. В исключительных случаях и после консультации с заявителем регистрация может быть осуществлена на определенных

условиях, в частности, затрагивающих безопасность лекарственного препарата, уведомление уполномоченных органов государств-членов о каждом инциденте в связи с его применением и принимаемые меры.

Регистрация может быть осуществлена, в случае если заявитель сможет доказать, что он не способен предоставить исчерпывающие данные об эффективности и безопасности лекарственного препарата в нормальных условиях его применения в силу объективных проверяемых причин, которые должны соответствовать одному из оснований, установленных в разделе 11 приложения № 1 к Правилам.

Продолжение нахождения лекарственного препарата, являющегося объектом 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 об оценке лекарственного препарата.

Процессуальные особенности применения настоящего пункта приведены в приложении № 25 к настоящим Правилам.

VII. III. Условная регистрация лекарственного препарата

120.2. В обоснованных случаях в целях обеспечения неудовлетворенных медицинских потребностей для лекарственных препаратов, предназначенных для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний, регистрация может быть осуществлена до предоставления на момент подачи заявления о регистрации исчерпывающих клинических данных, предусмотренных разделом 5 приложения № 1 к Правилам, при условии, что польза от более ранней доступности рассматриваемого лекарственного препарата на рынке

превышает риск, связанный с отсутствием исчерпывающих данных. При экстренной необходимости в подобных лекарственных препаратах регистрация может быть проведена без исчерпывающих доклинических или биофармацевтических данных.

120.3. В целях настоящего подраздела под «неудовлетворенными медицинскими потребностями» понимается состояние, для которого в Союзе нет одобренного уполномоченными органами разрешенного и признанного эффективного метода диагностики, профилактики или лечения, либо применение подаваемого на условную регистрацию лекарственного препарата будет обладать существенным преимуществом перед уже одобренным уполномоченными органами методом диагностики, профилактики или лечения.

120.4. Условная регистрация может осуществляться, только если соотношение «польза – риск» лекарственного препарата благоприятно, а заявитель вероятно сможет после выполнения условной регистрации предоставить исчерпывающие недостающие данные.

120.5. Условная регистрация должна сопровождаться выполнением держателем регистрационного удостоверения особых условий. Эти особые условия и, соответственно, предельный срок их выполнения необходимо установить в качестве условий регистрации. Такие особые условия подлежат ежегодной оценке уполномоченным органом государства-члена.

120.6. В рамках особых условий, указанных в пункте 120.5, держателя регистрационного удостоверения, выданного в соответствии с настоящим подразделом, необходимо обязать завершить проводимые исследования или провести новые исследования с целью подтверждения благоприятного соотношения «польза – риск».

120.7. Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), должны содержать понятную формулировку о том, что регистрация лекарственного препарата осуществлена с условием выполнения особых условий в соответствии с пунктом 120.5 настоящих Правил.

120.8. Регистрация, осуществленная в соответствии с настоящим подразделом, действительна в течение одного года и требует подтверждения регистрации (перерегистрации) с переоценкой соотношения «польза – риск» на ежегодной основе.

120.9. Если особые условия, указанные в пункте 120.5 настоящих Правил, выполнены, уполномоченный орган государства-члена вправе по заявлению держателя регистрационного удостоверения и после получения положительного заключения экспертной организации выдать регистрационное удостоверение, действительное в течение пяти лет и подлежащее перерегистрации в соответствии с разделом VIII настоящих Правил.

120.10. Характеристика процедур, критериев и требований к регистрации в соответствии с настоящим подразделом приведены в приложении № 26 к настоящим Правилам.

VII.IV. Ускоренная экспертиза лекарственного препарата

120.11. Ускоренная экспертиза лекарственных препаратов применяется в отношении:

орфанных лекарственных препаратов;

лекарственных препаратов, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними;

лекарственных препаратов, 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 на основании обращения уполномоченного органа государства-члена, в которое подано обращение заявителя об особой значимости лекарственного препарата до подачи заявления на регистрацию;

Срок проведения регистрации и экспертизы лекарственного препарата в референтном государстве не должен превышать 150 календарных дней со дня подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата до дня выдачи регистрационного удостоверения.

Процессуальные особенности применения настоящего пункта приведены в приложении № 27 к настоящим Правилам.

VII.V. Общие положения

120.12. Уполномоченный орган референтного государства действует в соответствии с положениями раздела X настоящих Правил в случаях невыполнения держателем регистрационного удостоверения дополнительных требований или обязанностей, установленных уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства в отношении рассматриваемого лекарственного препарата при его регистрации и осуществлении процедур, связанных с регистрацией, в соответствии с положениями настоящего раздела.».

24. В пункте 127:

а) подпункт «а» изложить в следующей редакции:

«а) заявление на регистрацию (перерегистрацию) лекарственного препарата на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, в форме, установленной приложением № 2 к настоящим Правилам»;

б) подпункт «б» дополнить словами «на бумажном носителе или в виде электронного документа»;

в) дополнить подпунктом «г» следующего содержания:

«г) в соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в подпунктах «а» – «в» настоящего пункта, может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя, в случаях предусмотренных настоящими Правилами.».

25. В пункте 129:

а) подпункт «а» изложить в следующей редакции:

«а) заявление на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, по установленной форме в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;»;

б) подпункт «б» дополнить словами «на бумажном носителе или в виде электронного документа;»;

в) подпункт «в» дополнить словами «в виде электронных документов;»;

г) дополнить подпунктом «д» следующего содержания:

«д) в соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в подпунктах «а» – «г» настоящего пункта, может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя, в случаях, предусмотренных настоящими Правилами.».

26. В пункте 147:

а) в абзаце первом слова «регистрации лекарственного препарата» заменить словами «регистрации лекарственного препарата в референтном государстве»;

б) дополнить абзацем следующего содержания:

«Допускается внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, зарегистрированного по процедуре взаимного признания в референтном государстве, до начала процедуры признания в заявленных государствах признания в соответствии с пунктом 66¹ настоящих Правил.».

27. Последнее предложение пункта 148 после слов «или иных исследований» дополнить словами «(в том числе содержащих доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики)».

28. Пункт 155 дополнить абзацем следующего содержания:

«В соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах 1 – 2 настоящего пункта, может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя, в случаях предусмотренных настоящими Правилами.».

29. В предложении первом абзаца третьего пункта 156 слова «изменений лекарственного препарата» заменить словами «изменений в регистрационное досье лекарственного препарата».

30. Пункт 158 изложить в следующей редакции:

«158. В случае подтверждения регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата или внесения изменений в регистрационное досье разрешается производство и ввоз лекарственного препарата в

течение 180 календарных дней с даты подтверждения регистрации (перерегистрации) или внесения изменений в регистрационное досье в соответствии с информацией, содержащейся в документах регистрационного досье лекарственного препарата, до даты подтверждения регистрации (перерегистрации) или внесения изменений, за исключением неотложных ограничений по безопасности, вводимых держателем регистрационного удостоверения или уполномоченным органом, согласно пункту 4.1.4 приложения № 19 к настоящим Правилам, или в случае принятия решения уполномоченным органом государства-члена о невозможности дальнейшего производства лекарственного препарата в соответствии с ранее утвержденными (согласованными) документами и информацией регистрационного досье. Допускается ввоз, одновременная реализация и медицинское применение лекарственного препарата до окончания его срока годности (срока хранения), соответствующего документам и данным регистрационного досье до и после внесения в него изменений, если это не противоречит требованиям правил надлежащей практики фармаконадзора Союза, утверждаемым Комиссией.».

31. В пункте 162 слово «отпуск которого запрещен» заменить словами «реализация которого запрещена».

32. Пункт 164 дополнить словами «(срока хранения).».

33. В пунктах 165 и 186 после слов «срока годности» дополнить словами «(срока хранения)».

34. В пункте 171:

а) абзац второй после слов «представляет» дополнить словами «в референтное государство»

б) дополнить абзацем следующего содержания:

«в соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах 1 – 2 настоящего пункта, может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя, в случаях предусмотренных настоящими Правилами.».

35. Пункт 172 дополнить абзацем следующего содержания:

«По окончании процедуры приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза в референтном государстве, допускается внесение заявителем изменений по процедуре в соответствии с приложениями № 19 и 20 к настоящим Правилам до инициирования процедуры взаимного признания в государстве (государствах) признания (до подачи соответствующего заявления в государства признания).».

36. Пункт 174 дополнить абзацами следующего содержания:

«Допускается внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата в референтном государстве в соответствии с приложениями № 19 и 20 к настоящим Правилам до инициирования процедуры взаимного признания в государстве (государствах) признания.

Допускается одновременное инициирование процедуры взаимного признания в нескольких государствах признания.».

37. Пункт 175 изложить в следующей редакции:

«175. Для приведения регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза и продолжения обращения лекарственного препарата на территориях государств-членов, где он зарегистрирован, заявитель подает в уполномоченный

орган (экспертную организацию) референтного государства, в котором зарегистрирован лекарственный препарат:

заявление на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, по установленной форме в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за подтверждение регистрации (перерегистрацию) и экспертизу в случае и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств признания на бумажном носителе или в виде электронного документа;

модули 1 – 3 регистрационного досье лекарственного препарата на электронном носителе и (или) в виде электронных документов в соответствии с приложениями № 1 – 5 к настоящим Правилам.

В соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах 2 – 4 настоящего пункта, может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения в соответствии с пунктом 36 настоящих Правил, в этом случае представляются в модулях 4 – 5 регистрационного досье лекарственного препарата в виде соответствующих отчетов без обязательного их приведения в соответствие с требованиями Союза к оформлению отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата.».

38. В пункте 180:

а) в абзаце третьем слова «и ввоз» удалить;

б) абзац четвертый изложить в следующей редакции:

«Допускается ввоз, одновременная реализация и медицинское применение лекарственных препаратов, указанных в абзаце 3 настоящего пункта, до окончания срока их годности (срока хранения), соответствующих документам и сведениям регистрационного досье, утвержденного в соответствии с законодательством государств-членов, и регистрационного досье, приведенного в соответствие с требованиями Союза.».

39. Пункт 182 изложить в следующей редакции:

«182. В рамках процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза для последующей регистрации по процедуре взаимного признания в государстве-члене, в котором данный лекарственный препарат не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу до 31 декабря 2020 г., заявитель подает в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства:

заявление на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, по установленной форме в соответствии с приложением № 2 к настоящим Правилам;

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за приведение в соответствие с требованиями Союза и экспертизу в случае и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств признания, на бумажном носителе или в виде электронного документа;

модули 1 – 5 регистрационного досье в соответствии с приложениями № 1 – 5 к настоящим Правилам в случае дальнейшего осуществления регистрации по процедуре взаимного признания в государствах-членах, в которых данный лекарственный препарат не был

зарегистрирован до вступления Соглашения в силу или до 31 декабря 2020 г.

В соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах 2 – 4 настоящего пункта, может осуществляться в форме электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения, в этом случае представляются в соответствии с настоящими Правилами в модулях 4 – 5 регистрационного досье в виде имеющихся отчетов, без обязательного их приведения в соответствие с требованиями к оформлению текстов отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях), предусмотренными правилами надлежащей лабораторной практики и надлежащей клинической практики, а также Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Государство-член, в которое подано регистрационное досье для приведения его в соответствие с требованиями Союза, выступает в данном случае в качестве референтного государства.».

40. В приложении № 1 к указанным Правилам:

а) раздел I после заголовка дополнить абзацем следующего содержания:

«Предоставление регистрационного досье может осуществляться в электронном виде, без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе.»;

б) подпункт 1.2.1 изложить в следующей редакции:

«1.2.1. Заявление на регистрацию лекарственного препарата (на бумажном носителе или в виде электронного документа, созданного в форматах *.doc, *.docx и *.pdf и подписанного электронной подписью) заполняется по форме согласно приложению № 2 к настоящим Правилам.»;

в) в подпункте 1.5.2 слова «(нотариально заверенная копия письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом)» заменить словами «(копия письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом, заверенная нотариально или электронной цифровой подписью держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции).»;

г) в подпункте 1.10.3 предложение второе исключить;

д) пункт 3.2.R.2. изложить в следующей редакции:

«3.2.R.2. План валидации процесса производства.

Необходимо представить план валидации процесса производства (при традиционной валидации) или план непрерывной верификации процесса производства (при расширенном подходе к валидации процесса производства).».

е) раздел 11 изложить в следующей редакции:

«11. Регистрационное досье для заявлений на регистрацию в исключительных случаях

Регистрационное удостоверение лекарственного препарата может выдаваться при условии выполнения определенных особых обязанностей в случае, если заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно предоставить полные данные об эффективности и безопасности лекарственного препарата при обычных условиях его применения по одной из следующих причин:

показания к применению, по которым предлагается применять лекарственный препарат, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата;

при текущем состоянии научных знаний не может быть предоставлена исчерпывающая информация об эффективности или безопасности лекарственного препарата;

получение информации об эффективности или безопасности лекарственного препарата будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Указанные обязанности могут включать следующее:

заявитель должен завершить в срок, установленный уполномоченным органом референтного государства-члена, определенную программу исследований безопасности или эффективности, результаты которой позволяют провести повторную оценку соотношения «польза – риск»;

рассматриваемый лекарственный препарат 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;

Общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш), регистрационное удостоверение и любая медицинская информация должны содержать привлекающую внимание пользователя информацию о том, что имеющиеся данные о рассматриваемом лекарственном препарате являются недостаточными в части

подтверждения определенных аспектов эффективности или безопасности лекарственного препарата.»;

ж) предложение первое абзаца пятого пункта 12.1.1 дополнить словами «на бумажном носителе или в виде электронного документа»;

з) пункт 17.2.2 дополнить абзацами следующего содержания:

«Высокотехнологичный лекарственный препарат, содержащий как аутологичные (происходящие от самого пациента), так и аллогенные (поступающие от другого человека) клетки или ткани, должен рассматриваться как лекарственный препарат, предназначенный для аллогенного применения.

Высокотехнологичный лекарственный препарат, который может подпадать под определение препарата тканевой инженерии и определение лекарственного препарата на основе соматических клеток, должен рассматриваться в качестве препарата тканевой инженерии.

Высокотехнологичный лекарственный препарат, который может подпадать под определение лекарственного препарата на основе соматических клеток или препарата тканевой инженерии и генотерапевтического лекарственного препарата, должен рассматриваться в качестве генотерапевтического лекарственного препарата.».

41. В приложении № 2 к указанным Правилам:

а) подраздел 1 раздела I формы заявления дополнить формой следующего содержания:

« ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОДАВАЕМЫЙ НА
РЕГИСТРАЦИЮ В СООТВЕТСТВИИ
С РАЗДЕЛОМ VII ПРАВИЛ

Если лекарственный препарат подается на регистрацию в соответствии с разделом VII Правил, необходимо указать тип процедуры, в соответствии с которой он подается на регистрацию.

- | | | | |
|--|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> регистрация лекарственного препарата в исключительных случаях | <input type="checkbox"/> условная регистрация лекарственного препарата | <input type="checkbox"/> ускоренная экспертиза лекарственного препарата | <input type="checkbox"/> регистрация лекарственного препарата с установлением дополнительных требований |
|--|--|---|---|

»;

б) подраздел 4 формы заявления дополнить словами: «(подаются на бумажном носителе или в виде электронных документов, подписанных (заверенных) электронной подписью)»;

в) подраздел 1 раздела II формы заявления дополнить формой следующего содержания:

« ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОДАВАЕМЫЙ НА
РЕГИСТРАЦИЮ В СООТВЕТСТВИИ
С РАЗДЕЛОМ VII ПРАВИЛ

Если лекарственный препарат подается на перерегистрацию в соответствии с разделом VII Правил, необходимо указать тип процедуры, в соответствии с которой он был зарегистрирован.

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> регистрация лекарственного препарата в исключительных случаях | <input type="checkbox"/> условная регистрация лекарственного препарата |
|--|--|

»;

Накладывались ли регуляторным органом при регистрации препарата особые условия или пострегистрационные меры в качестве условий регистрации?

 да

 нет

Особые условия или пострегистрационные меры в качестве условий регистрации:

Ограничения применения	Обязательства держателя	Сроки выполнения обязательств и	Статус выполнения
------------------------	-------------------------	---------------------------------	-------------------

лекарственного препарата, установленные в ходе регистрации лекарственного препарата	регистрационного удостоверения, подлежащие выполнению в рамках установления пострегистрационных мер	наложенных ограничений для держателя регистрационного удостоверения, установленные при регистрации лекарственного препарата	обязательств держателем регистрационного удостоверения
---	---	---	--

»;

г) подраздел 5 формы заявления дополнить словами: «(подаются на бумажном носителе или в виде электронных документов, подписанных (заверенных) электронной подписью)»;

д) подраздел 5 раздела III формы заявления дополнить словами: «(подаются на бумажном носителе или в виде электронных документов, подписанных (заверенных) электронной подписью)».

42. В приложении № 4 к указанным Правилам:

а) в позиции 1.5.2 таблицы раздела I слова «(нотариально заверенная копия письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом)» заменить словами «(копия письма с подписью уполномоченного лица по качеству с переводом, заверенная нотариально или электронной цифровой подписью держателя мастер-файла активной фармацевтической субстанции)»;

б) позицию 3.2.R.2 изложить в следующей редакции:

«3.2.R.2. План валидации процесса производства».

в) второе предложение примечания к таблице изложить в следующей редакции:

«Документы регистрационного досье представляются на русском языке или с переводом на русский язык в соответствии с указаниями,

приведенными в части II настоящего документа. Допускается представление документа раздела 1.6.3 модуля 1, а также документов модулей 3 - 5 на английском языке с обязательным переводом на русский язык следующих разделов модуля 3: описание производственного процесса и его контроля (3.2.S.2.2), контроль критических стадий и промежуточной продукции (3.2.S.2.4), валидация производственного процесса и (или) его оценка (3.2.S.2.5), примеси (3.2.S.3.2), подтверждение структуры и других характеристик (3.2.S.3.1), спецификация (3.2.S.4.1), аналитические методики (3.2.S.4.2), валидация аналитических методик (3.2.S.4.3), обоснование спецификации (3.2.S.4.5), система упаковки (укупорки) (3.2.S.6), резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (3.2.S.7.1), описание и состав лекарственного препарата (3.2.P.1), активная фармацевтическая субстанция (3.2.P.2.1.1), вспомогательные вещества (3.2.P.2.1.2), разработка лекарственной формы (3.2.P.2.2.1), производственные избытки (3.2.P.2.2.2), физико-химические и биологические свойства (3.2.P.2.2.3), разработка производственного процесса (3.2.P.2.3), система упаковки (укупорки) (3.2.P.2.4), микробиологические характеристики (3.2.P.2.5), совместимость (3.2.P.2.6), описание производственного процесса и его контроля (3.2.P.3.3), контроль критических стадий и промежуточной продукции (3.2.P.3.4), валидация производственного процесса и (или) его оценка (3.2.P.3.5), валидация аналитических методик (3.2.P.4.3), обоснование спецификаций (3.2.P.4.4), вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (3.2.P.4.5), новые вспомогательные вещества (3.2.P.4.6), спецификации (3.2.P.5.1), аналитические методики (3.2.P.5.2), валидация аналитических методик (3.2.P.5.3), характеристика примесей (3.2.P.5.5), обоснование спецификаций (3.2.P.5.6), система

упаковки (укупорки) (3.2.P.7), резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности (3.2.P.8.1), программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности (3.2.P.8.2), оценка безопасности относительно посторонних агентов (3.2.A.2), новые вспомогательные вещества (3.2.A.3), валидационный мастер-план (3.2.R.2), последний обзор по качеству лекарственного препарата (3.2.R.3), руководство по качеству или лабораторное руководство лаборатории контроля качества производителя (3.2.R.4).».

43. В приложении № 19 к указанным Правилам:

а) пункт 1.1.2 подраздела 1 раздела I признать утратившим силу;

б) абзац первый пункта 2.1.1 подраздела 2.1 раздела II изложить в следующей редакции:

«При внесении незначимого изменения IA типа заявитель одновременно представляет всем соответствующим уполномоченным органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, в соответствии с приложением № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, а также документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.»;

в) абзац первый пункта 2.2.1 подраздела 2.2 раздела II изложить в следующей редакции:

«Заявитель одновременно представляет всем соответствующим уполномоченным органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного

документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, а также документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.»;

г) пункт 2.3.1 подраздела 2.3 раздела II дополнить абзацами следующего содержания:

«Не требуется предоставление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие:

труднодоступности образцов лекарственных препаратов, стандартных образцов, специфических реагентов и других специфических материалов (в том числе, но не ограничиваясь, при их отнесении к категории орфанных, высокотехнологических, радиологических, наркотических, психотропных или предназначенных для лечения высокочувствительных нозологий вследствие их высокой стоимости);

невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов на территорию государства-члена и (или) их хранения;

отсутствия специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации;

и других причин по решению уполномоченного органа (экспертной организации) в индивидуальном порядке.»

В случаях, указанных выше, лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя лекарственного препарата в присутствии представителей экспертной организации или в

контрактной лаборатории, используемой производителем, в присутствии представителей экспертной организации.

В случаях невозможности проведения лабораторных испытаний в лабораториях производителя или контрактных лабораториях производителя (в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и (или) при возникновении угрозы распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих, заболеваний и поражения, полученных в результате воздействия неблагоприятных природных, химических, биологических, радиационных факторов, при которых присутствие представителя экспертной организации не представляется возможным или при других обстоятельствах, например, связанных с особенностями производства и контроля качества конкретного лекарственного препарата категорий, указанных выше, по согласованию с уполномоченным органом (экспертной организацией)) экспертиза качества проводится на основании документации производителя (протоколов анализа производителя), в том числе с использованием средств дистанционного взаимодействия, включая аудио- или видеосвязь.».

д) предложение первое пункта 3.1.1 подраздела 3.1 раздела III изложить в следующей редакции: «Заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств, а также документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.»;

е) пункт 3.2.1 подраздела 3.2 раздела III изложить в следующей редакции: «Заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, а также документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.»;

ж) в пункте 3.3.1 подраздела 3.2 раздела III:

абзац первый изложить в следующей редакции:

«Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств; документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государства-члена; досье на изменение, содержащее элементы, указанные в Дополнении IV, в виде электронных документов.»;

дополнить абзацами следующего содержания:

«Не требуется предоставление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие:

труднодоступности образцов лекарственных препаратов, стандартных образцов, специфических реагентов и других

специфических материалов (в том числе, но не ограничиваясь, при их отнесении к категории орфанных, высокотехнологических, радиологических, наркотических, психотропных или предназначенных для лечения высокочувствительных нозологий вследствие их высокой стоимости);

невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов на территорию государства-члена и (или) их хранения;

отсутствия специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации;

и других причин по решению уполномоченного органа (экспертной организации) в индивидуальном порядке.

В случаях, указанных выше, лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя лекарственного препарата в присутствии представителей экспертной организации или в контрактной лаборатории, используемой производителем, в присутствии представителей экспертной организации. В случаях невозможности проведения лабораторных испытаний в лабораториях производителя или контрактных лабораториях производителя (в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и (или) при возникновении угрозы распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих, заболеваний и поражения, полученных в результате воздействия неблагоприятных природных, химических, биологических, радиационных факторов, при которых присутствие представителя экспертной организации не представляется возможным или при других обстоятельствах, например связанных с особенностями производства и контроля качества конкретного лекарственного препарата категорий, указанных выше, по согласованию с уполномоченным органом

(экспертной организацией)) экспертиза качества проводится на основании документации производителя (протоколов анализа производителя), в том числе с использованием средств дистанционного взаимодействия, включая аудио- или видеосвязь.».

з) подпункт «а» пункта 1 Дополнения II изложить в следующей редакции:

«а) изменения административного характера, относящиеся к наименованию и контактными данным:

держателя регистрационного удостоверения, заявителя, представителя держателя регистрационного удостоверения и др.;

производителя или поставщика любого исходного материала, реактива, промежуточного продукта, активной фармацевтической субстанции, используемых в процессе производства лекарственного препарата или содержащихся в лекарственном препарате, производителя лекарственного препарата;

трансфер регистрационного удостоверения от одного держателя регистрационного удостоверения другому юридическому лицу (изменение держателя регистрационного удостоверения);»;

и) в Дополнении V:

предложение первое абзаца двадцать второго изложить в следующей редакции:

«Если изменение требует пересмотра общей характеристики лекарственного препарата, маркировки и (или) листка-вкладыша макетов упаковки лекарственного препарата (объединяемых термином «информация о лекарственном препарате») и (или) нормативного документа по качеству, это обстоятельство рассматривается как часть такого изменения.»;

подраздел А.1 раздела А таблицы изложить в следующей редакции:

« А.1. Изменение держателя регистрационного удостоверения	Необходимые условия	Документы и данные	Процедура
а) Изменение названия и (или) адреса держателя регистрационного удостоверения	1	1, 3	IA _{HY}
б) Трансфер регистрационного удостоверения (удостоверений) от одного держателя регистрационного удостоверения к другому юридическому лицу	2	1,2,3,4	IA _{HY}
<p>Условия</p> <p>1. Держатель регистрационного удостоверения должен оставаться тем же юридическим лицом.</p> <p>2. Держатель регистрационного удостоверения является другим юридическим лицом.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Копия документа, выданного соответствующим уполномоченным органом страны регистрации юридического лица держателя регистрационного удостоверения (например, налогового органа), в котором указано наименование и адрес юридического лица нового держателя регистрационного удостоверения.</p> <p>2. Документы, обосновывающие трансфер регистрационного удостоверения (удостоверений) и подтверждающие возможность нового держателя регистрационного удостоверения (удостоверений) обеспечивать надлежащее выполнение всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения. копия документа, подтверждающего трансфер регистрационного удостоверения (удостоверений) от одного юридического лица к другому юридическому лицу; пересмотренная краткая характеристика системы фармаконадзора или пересмотренный мастер-файл системы фармаконадзора, если в регистрационное досье включен; сведения об организации, ответственной за работу с рекламациями в рамках Евразийского экономического союза.</p> <p>3. Пересмотренная в соответствующих разделах информация о лекарственном препарате, нормативный документ по качеству.</p> <p>4. Документ (документы) от юридического лица, которому передаются полномочия держателя регистрационного удостоверения, подтверждающий отсутствие изменений в информации о лекарственном препарате, не относящихся к трансферу регистрационного удостоверения (удостоверений).</p>			

44. Подраздел А.1 раздела А таблицы Дополнения VI изложить в следующей редакции:

« А.1 Изменение держателя	Необходимые	Документы	Процедура
---------------------------	-------------	-----------	-----------

регистрационного удостоверения	условия	и данные	
Изменение названия и (или) адреса держателя регистрационного удостоверения	<u>1</u>	<u>1, 3</u>	IA _{НУ}
Трансфер регистрационного удостоверения (удостоверений) от одного держателя другому юридическому лицу	2	1, 2,3,4	IA _{НУ}
<p>Условия</p> <p>1. Держатель регистрационного удостоверения должен оставаться тем же юридическим лицом.</p> <p>2. Держатель регистрационного удостоверения является другим юридическим лицом.</p>			
<p>Документация</p> <p>1. Копия документа, выданного соответствующим уполномоченным органом страны регистрации юридического лица держателя регистрационного удостоверения (например, налогового органа), в котором указано наименование или адрес юридического лица нового держателя регистрационного удостоверения.</p> <p>2. Документы, обосновывающие трансфер регистрационного удостоверения (удостоверений) и подтверждающие возможность нового держателя регистрационного удостоверения (удостоверений) обеспечивать надлежащее выполнение всех обязанностей держателя регистрационного удостоверения: копия документа, подтверждающего трансфер регистрационного удостоверения (удостоверений) от одного юридического лица к другому юридическому лицу; пересмотренная краткая характеристика системы фармаконадзора или пересмотренный мастер-файл системы фармаконадзора, если в регистрационное досье включен; сведения об организации, ответственной за работу с рекламациями в рамках Евразийского экономического союза.</p> <p>3. Пересмотренная в соответствующих разделах информация о лекарственном препарате, нормативный документ по качеству.</p> <p>4. Документ (документы) от юридического лица, которому передаются полномочия держателя регистрационного удостоверения, подтверждающий отсутствие изменений в информации о лекарственном препарате, не относящихся к трансферу регистрационного удостоверения (удостоверений).</p>			

»;

45. В приложении № 20 к указанным Правилам:

а) абзацы первый и второй пункта 2.1.2 изложить в следующей редакции:

«При внесении незначимого изменения IA типа заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам

(экспертным организациям) заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение изменений в размере и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в Дополнении IV приложения № 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в виде электронных документов.»;

б) абзацы первый и второй пункта 2.1.3 изложить в следующей редакции:

«При внесении незначимого изменения IA типа заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств; документы (или электронные документы), подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в размере и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, указанные в дополнении IV приложения № 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в виде электронных документов. Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства проводит экспертизу

незначимого изменения IA типа в течение 30 календарных дней со дня его получения.»;

в) абзацы первый и второй пункта 2.2.2 изложить в следующей редакции:

«При внесении незначимого изменения IB типа заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленным в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в дополнении IV приложения № 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в виде электронных документов.»;

г) абзацы первый и второй пункта 2.2.3 изложить в следующей редакции:

«При внесении незначимого изменения IB типа заявитель одновременно представляет всем соответствующим органам (экспертным организациям) заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение

изменений в случае и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов.

Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в Дополнении IV приложения № 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в виде электронных документов.»;

д) абзац первый пункта 2.3.1 изложить в следующей редакции:

«Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление о внесении изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, документы (или электронные документы), подтверждающие уплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленном законодательством государства-члена, досье на изменение, содержащее элементы, указанные в Дополнении IV приложения № 19 к Правилам регистрации лекарственных средств, в виде электронных документов.»;

е) абзац первый пункта 2.3.2 изложить в следующей редакции:

«Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление о внесении изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, документы (или электронные документы), подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в случае и порядке, установленных законодательством государства-члена; досье на изменение, содержащее

элементы, указанные в подпункте 2.3.1 настоящих Правил, в виде электронных документов.»;

ж) абзац первый пункта 2.3.4 изложить в следующей редакции:

«Заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства заявление на внесение изменений на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств, документы (или электронные документы), подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в размере и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств-членов, досье на изменение (уведомление), содержащее элементы, перечисленные в подпункте 2.3.1 настоящих Правил, в виде электронных документов.»:

46. Абзац первый пункта 1.4.2 подраздела I раздела III приложения № 24 к указанным Правилам изложить в следующей редакции:

«Заявитель одновременно представляет уполномоченным органам (экспертным организациям) государств признания заявление о внесении изменений в состав регистрационного досье вакцин для профилактики гриппа на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, согласно приложению № 2 к Правилам; документы (или электронные документы), подтверждающие оплату сбора (пошлины) за внесение изменений в регистрационное досье вакцин для профилактики гриппа в случаях и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств признания.».

47. Дополнить приложениями № 25, 26 и 27 следующего содержания:

«ПРИЛОЖЕНИЕ № 25

к Правилам регистрации и
экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

**Процедуры, критерии и требования
к регистрации в соответствии с подразделом VII.II**

1. Общие положения

В разделе 11 «Регистрационное досье для заявлений на регистрацию в исключительных случаях» приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правилам регистрации лекарственных средств) указано, что, если регистрационное удостоверение лекарственного препарата может выдаваться при условии выполнения определенных особых обязанностей, в случае если заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно предоставить полные данные об эффективности и безопасности лекарственного препарата при обычных условиях его применения по одной из следующих причин:

а) показания к применению, по которым предлагается применять лекарственный препарат, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности лекарственного препарата;

б) при текущем состоянии научных знаний не может быть представлена исчерпывающая информация об эффективности или безопасности лекарственного препарата;

в) получение информации об эффективности или безопасности лекарственного препарата будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Указанные обязанности могут включать следующее:

а) заявитель должен завершить в срок, установленный уполномоченным органом референтного государства – члена Евразийского экономического союза (далее – государство-член, Союз), определенную программу исследований по безопасности или эффективности, результаты которой позволяют провести повторную оценку соотношения «польза – риск»;

б) рассматриваемый лекарственный препарат может отпускаться только по рецепту и применяться в определенных случаях, только под строгим медицинским наблюдением, возможно в стационаре, а в случае радиофармацевтических препаратов — под наблюдением имеющего соответствующее разрешение лица;

в) 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 лекарственном препарате являются недостаточными в части подтверждения определенных аспектов эффективности или безопасности лекарственного препарата.

При регистрации лекарственного препарата в соответствии с указанной процедурой наравне с отчетами о проведенных клинических

исследованиях, указанных в пункте 36 Правил регистрации лекарственных средств, рассматриваются в процессе экспертизы и отчеты о всех проведенных клинических исследованиях, включенные в состав модуля 5 его регистрационного досье, вне зависимости от страны их проведения. При необходимости уполномоченным органом референтного государства может быть инициировано проведение инспекции клинического исследования на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза.

Настоящее приложение описывает процедуру и содержит указания по научной оценке оснований и условий для осуществления регистрации в исключительных случаях.

Описанная процедура применяется к заявлениям на регистрацию лекарственных препаратов для медицинского применения, входящих в сферу применения Правил регистрации лекарственных средств.

2. Специальные процедуры (обязанности)

В соответствии пунктом 120.1 Правил регистрации лекарственных средств, регистрация в исключительных случаях осуществляется при выполнении заявителем определенных условий. Пункт, в частности, затрагивает безопасность лекарственного препарата, уведомление уполномоченных органов (экспертных организаций) государств-членов о любом инциденте в связи с его применением и принимаемые меры. Соответственно, настоящее приложение непосредственно связано с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Союза, которые устанавливают разные виды фармаконадзорной деятельности и интервенций, превентивно направленные на выявление, установление характеристик и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами.

В соответствии с разделом 11 приложения № 1 к Правилам регистрации лекарственных средств особые обязанности могут охватывать программу исследований, условия назначения или введения либо обязанности по уведомлению или информации о лекарственном препарате.

3. Предоставляемая документация

Если заявитель считает, что должны применяться основания регистрации в исключительных случаях, он обязан указать такую информацию в заявлении на регистрацию лекарственного препарата согласно приложению № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств и представить свое обоснование в разделе 1.8.2 модуля 1 регистрационного досье, содержащее следующие аспекты:

а) указание, что заявитель сможет доказать, что он не способен предоставить исчерпывающие доклинические или клинические данные об эффективности и безопасности лекарственного препарата в обычных условиях применения;

б) перечень доклинических или клинических данных об эффективности либо безопасности лекарственного препарата;

в) аргументацию оснований одобрения в исключительных случаях;

г) предложения касательно подробных сведений о выполняемых особых обязанностях (процедуры обеспечения безопасности, программу исследования, условия назначения или применения, информацию о лекарственном препарате).

4. Аргументация оснований одобрения в исключительных случаях

Аргументация оснований одобрения в исключительных случаях должна опираться на объективные, проверяемые причины.

В случае невозможности предоставить исчерпывающие доклинические или клинические данные о безопасности либо эффективности лекарственного препарата, соответствующий раздел обзора должен описывать основание (основания) (в соответствии с разделом 11 приложения № 1 к Правилам регистрации лекарственных средств) того, почему заявитель не способен предоставить такие данные (может применяться несколько оснований). В модуле 1 регистрационного досье лекарственного препарата заявитель обязан предоставить подробную аргументацию, чтобы доказать существование таких оснований, вместе с критической оценкой такой аргументации.

Неспособность предоставить исчерпывающие данные о безопасности и эффективности лекарственного препарата вследствие редкости показания к его применению

Аргументация должна учитывать приемлемые эпидемиологические доказательства для количественной характеристики низкой частоты распространенности (болезненности, морбидности) данного заболевания (состояния) во всем мире, а также количественную оценку размера популяции, которая может быть доступна для подобных исследований. Необходимо описать предыдущие исследования, проведенные на аналогичных популяциях.

Необходимо отметить, имеет ли лекарственный препарат статус орфанного лекарственного препарата в государствах-членах. Вместе с тем статус орфанного лекарственного препарата недостаточен для аргументации неспособности предоставить исчерпывающие данные об эффективности и безопасности такого препарата.

Необходимо оценить и обсудить возможность выполнения требуемых исследований, в том числе проведение совместных многоцентровых исследований.

Оценка должна включать подробное описание вопросов, касающихся дизайна и статистических аспектов исследований, включая вероятности ошибок, гипотезы, предположения о наборе и последующем наблюдении, расчете размера выборки и методологии.

Необходимо оценить и обсудить возможность выполнения других исследований, которые позволят получить более полные данные (пусть и не исчерпывающие) об эффективности или безопасности лекарственного препарата. Необходимо проанализировать любые подходящие дизайны исследований, включая поисковые дизайны и другие дизайны, принимая во внимание доступные подходы, в том числе касающиеся исследований эффективности на малых популяциях.

Неспособность предоставить исчерпывающие данные
о безопасности и эффективности лекарственного препарата
в силу текущего состояния научных знаний

В отношении текущего состояния научных знаний заявитель обязан описать, какая потребуется научная информация для проведения подобных исследований, обосновать отсутствие такой информации и невозможность ее получения (например, отсутствие определенных диагностических инструментов для формирования популяций пациентов специально для исследования).

Необходимо оценить и обсудить возможность проведения других исследований, которые позволили бы получить больше сведений (пусть и не исчерпывающих).

Неспособность собрать исчерпывающие данные о безопасности и эффективности и лекарственного препарата, поскольку это противоречит принципам медицинской этики

Аргументация должна содержать описание соответствующих принципов медицинской этики, которые могут быть нарушены при проведении исследований лекарственного препарата с указанием ссылок на соответствующие международные руководства по медицинской этике или иные руководства по медицинской этике. Заявитель обязан далее обосновать применимость подобных принципов к данному случаю.

Необходимо предоставить решения и заключения комитетов по этике, осуществляющих деятельность на территории государства-члена, или соответствующих органов здравоохранения в отношении неэтичности сбора исчерпывающих данных об эффективности и безопасности (этих сведений) (при наличии).

Необходимо оценить и обсудить возможность проведения других исследований, которые позволили бы получить больше сведений (пусть и не исчерпывающих).

Основания, построенные на медицинской этике, будут, как правило, применяться только к клиническим исследованиям или исследованиям с использованием человеческих биоматериалов.

5. Детализированная характеристика подлежащих выполнению особых процедур (обязанностей)

Особые процедуры (обязанности) по безопасности

Предложения, касающиеся безопасности, представляются в форме плана управления рисками, в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Союза.

Важно, чтобы план фармаконадзора содержал полные сведения о фармаконадзорной деятельности, которая будет осуществляться для обеспечения информирования держателя регистрационного удостоверения о любом инциденте, касающемся применения лекарственного препарата, и предлагаемые методы, с помощью которых будут уведомляться уполномоченные органы. План фармаконадзора должен также включать сведения о любых исследованиях, которые будут проведены для выявления и установления характеристик рисков, связанных с применением лекарственного препарата.

Поскольку, вероятнее всего, сведения о безопасности будут ограничены, заявитель обязан предоставить подробную оценку необходимости действий по минимизации рисков и, если оправданно, план минимизации рисков.

Особые процедуры (обязанности) по программе исследований лекарственного препарата

Подробный перечень всех активных, запланированных или предлагаемых исследований, которые могут формировать основу для будущих переоценок соотношения «польза – риск», вместе с ожидаемым сроком завершения таких исследований. Для каждого исследования необходимо предоставить следующее (при наличии):

характеристику исследования (включая дизайн, конечные точки и целевое показание);

ожидаемые ориентиры для подачи протокола, начала исследования, привлечения субъектов, завершения, анализа, подачи отчетов о состоянии исследования, подачи промежуточных и заключительных отчетов об исследованиях.

Особые процедуры (обязанности) по назначению пациентам лекарственного препарата или условиям его применения

Подробное указание по условиям применения, включая возможность отпуска рассматриваемого лекарственного препарата только по медицинскому назначению и возможность в определенных случаях его введения только под строгим медицинским наблюдением, например в стационаре, или ограничение по специализации назначающего лица и – в случае радиофармацевтического препарата — наличию у него специального разрешения.

Особые процедуры (обязанности) по указанию сведений в информации о лекарственном препарате

В модуле 1 регистрационного досье лекарственного препарата должно быть пояснение о том, как информация, включенная в общую характеристику лекарственного препарата, инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш), и любая другая медицинская информация будут обеспечивать привлечение внимания медицинских работников и пациентов к тому факту, что данные о лекарственном препарате в определенных областях (эффективности и (или) безопасности) являются в настоящее время неполными.

6. Экспертиза уполномоченного органа референтного государства

Заключения, принимаемые в отношении регистрации в исключительных условиях, могут быть приняты только по

объективным и проверяемым причинам в соответствии с разделом 11 приложения № 1 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Если исчерпывающие данные об эффективности и безопасности лекарственного препарата отсутствуют, уполномоченный орган референтного государства вправе рассмотреть возможность регистрации в исключительных случаях, основываясь на критериях, сформулированных в разделе 11 приложения № 1 к Правилам регистрации лекарственных средств, в том числе без инициативы заявителя. Данное решение, включая любые особые обязанности, доводится до заявителя и согласовывается с ним до утверждения экспертного отчета об оценке безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата (далее – экспертный отчет об оценке). Принятое решение должно быть указано в соответствующих экспертных отчетах об оценке экспертной организации референтного государства (промежуточных и (или) заключительных и публичных).

Экспертный отчет об оценке экспертной организации референтного государства должен охватывать следующие аспекты, в зависимости от обстоятельств:

а) исследования, отсутствующие для исчерпывающего подтверждения безопасности и эффективности, а также необходимость рассмотрения уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства одобрения в исключительных случаях;

б) наличие достаточных оснований (научная информация, низкая частота распространенности (болезненности, морбидности) для данного заболевания (состояния), этические ограничения, иные факторы) для подтверждения того, что исчерпывающие данные о безопасности и эффективности лекарственного препарата не могут быть представлены, включая декларацию и оценку любых заявлений о существовании таких

оснований. Уполномоченный орган референтного государства вправе обратиться в Экспертный комитет по лекарственным средствам за консультацией касательно проблем, связанных с этическими ограничениями;

в) причины принятия или отклонения существования таких оснований, в том числе проверка объективности таких оснований;

г) объяснение целесообразности регистрации в исключительных случаях и при необходимости объяснение, почему нельзя прибегнуть к условной регистрации или обычной регистрации;

д) оценка плана управления рисками и как предлагаемые действия по минимизации рисков повлияют на соотношение «польза – риск»;

е) необходимость программы исследований, предлагаемой заявителем. Оценка программы должна рассматривать, каким образом подобные исследования нацелены на предоставление дополнительных необходимых сведений, поскольку ранее не были получены исчерпывающие сведения, которые важны для характеристики безопасного и эффективного применения лекарственного препарата;

ж) уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе также запросить у заявителя результаты дополнительных исследований для дальнейшей характеристики особенностей, являющихся важными для безопасного и эффективного применения лекарственного препарата. Такой запрос в том числе должен содержать указание о необходимости проведения любых дополнительных исследований, сверх предлагаемых в плане фармаконадзора;

з) уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства при формулировании запроса о дополнительных исследованиях должен оценить физическую возможность выполнения

таких исследований и степень объективности получаемых недостающих данных.

Поскольку назначение заявителю особых процедур (обязанностей) может требовать наличия специальных клинических знаний, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства может консультироваться с экспертными и рабочими группами, созданными при Экспертном комитете по лекарственным средствам. Перечень таких особых процедур (обязанностей), назначенных при регистрации заявителю должен быть указан в приложении к регистрационному удостоверению вместе с предельными сроками и датами их выполнения и отражается в едином реестре совместно с регистрационным удостоверением;

и) условия или ограничения касательно категории отпуска и применения лекарственного препарата;

к) условия или ограничения с точки зрения безопасного и эффективного применения лекарственного препарата.

Такие условия устанавливаются в решении уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства и далее отражаются в соответствующих разделах информации о лекарственном препарате (общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листке-вкладыше));

л) общая характеристика лекарственного препарата, инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) и любая медицинская информация должны привлекать внимание медицинского работника и пациента к тому факту, что доступные данные о рассматриваемом лекарственном препарате в указанных определенных разделах общей характеристики

лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листочке-вкладыше) являются недостаточными.

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листочек-вкладыш) должны содержать информацию о том, что регистрация была осуществлена на условиях выполнения определенных особых обязанностей, подлежащих ежегодному пересмотру.

Сведения в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листочке-вкладыше) должны соответствовать общепринятым стандартам написания понятного пациенту материала и Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

7. Ежегодная переоценка соотношения «польза – риск»

Особые обязанности, которые были выполнены заявителем, формируют основу для ежегодной переоценки уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства соотношения «польза – риск». Продолжение регистрации должно быть связано с ежегодной переоценкой таких условий.

Процедура перерегистрации лекарственного препарата в исключительных случаях выполняется в соответствии с разделом VIII Правил регистрации лекарственных средств, а регистрация будет действительна в течение пяти лет. Последующее регистрационное удостоверение может быть бессрочным, в случае если уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена не примет решение, исходя из объективных оснований, касающихся результатов

фармаконадзора, назначить одну дополнительную перерегистрацию через пять лет.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 26

к Правилам регистрации и
экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

Процедуры, критерии и требования к регистрации в соответствии с подразделом VII.III Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств

Настоящее приложение устанавливает положения и особенности осуществления регистрации лекарственного препарата при условии выполнения установленных особых обязательств в соответствии с подразделом VII.III Правил регистрации лекарственных средств.

I. Принципы

Прежде чем лекарственный препарат для медицинского применения будет зарегистрирован для вывода на рынок одного или более государств-членов, он должен быть изучен в широкомасштабных исследованиях, необходимых для подтверждения его безопасности, эффективности и качества для применения в целевой популяции.

В отношении определенных категорий лекарственных препаратов в целях обеспечения неудовлетворенных медицинских потребностей пациентов и защиты интересов здоровья населения может потребоваться регистрация на основании менее полных, чем обычно данных, но при выполнении установленных особых обязательств

(условная регистрация). К таким категориям могут принадлежать лекарственные препараты, предназначенные для лечения, профилактики или медицинской диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний, либо лекарственные препараты, применяемые в экстренных ситуациях в ответ на угрозы здоровью населения, признанные Всемирной организацией здравоохранения или уполномоченными органами государств-членов, либо лекарственные препараты, имеющие статус орфанного лекарственного препарата в соответствующем государстве-члене.

Несмотря на то что в указанном выше случае данные, на которых может строиться заключение об условной регистрации, могут быть менее полными, соотношение «польза – риск» для лекарственного препарата должно оставаться благоприятным. Более того, польза для здоровья населения от незамедлительной регистрации такого лекарственного препарата должна перевешивать риск, связанный с отсрочкой предоставления дополнительных данных.

Условная регистрация применяется в случаях, когда неполной является только клиническая часть регистрационного досье лекарственного препарата. Для лекарственного препарата, применяемого в экстренных ситуациях угрозы здоровью населения, допускаются также неполные доклинические данные или данные в составе модуля 3 регистрационного досье.

При условной регистрации лекарственного препарата в процессе его экспертизы наравне с отчетами о проведенных клинических исследованиях, указанных в пункте 36 Правил регистрации лекарственных средств, рассматриваются отчеты о проведенных клинических исследованиях, включенные в состав модуля 5 его

регистрационного досье, если они частично или полностью проведены на территориях стран региона Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для медицинского применения (ICH) и на их основании лекарственный препарат зарегистрирован на территории страны данного региона. При необходимости уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства может быть инициировано проведение инспекции клинического исследования на соответствие требованиям Правил надлежащей клинической практики Союза.

В целях обеспечения соблюдения приемлемого баланса между облегчением доступа к лекарственным препаратам для пациентов с неудовлетворенными медицинскими потребностями и предотвращением регистрации лекарственных препаратов с неблагоприятным профилем пользы и риска, такие регистрации необходимо осуществлять при условии выполнения особых обязанностей. Держателя регистрационного удостоверения необходимо обязать завершить или начать определенные исследования в целях подтверждения того, что соотношение «польза – риск» благоприятное, и отсутствуют вопросы, касающиеся безопасности, эффективности и качества лекарственного препарата.

Условная регистрация отличается от процедуры регистрации, осуществляемой в исключительных случаях в соответствии с разделом VII.И Правил регистрации лекарственных средств. В случае условной регистрации она осуществляется до получения всех данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата. Вместе с тем не планируется, что регистрация такого лекарственного препарата будет оставаться условной бессрочно. После предоставления недостающих данных регистрационного досье уполномоченным органом (экспертной

организацией) референтного государства может быть принято решение о прекращении статуса условной регистрации лекарственного препарата (то есть регистрация перестает быть условной и не требует более выполнения особых обязательств). В отличие от условной регистрации при регистрации лекарственного препарата в исключительных случаях, принципиально невозможно составить и представить полное регистрационное досье такого лекарственного препарата по объективным причинам.

Заявления на условную регистрацию (везде правка по тексту на данное понятие) могут также включать в себя запрос процедуры ускоренной экспертизы, предусмотренной разделом VII.IV настоящих Правил. В данном случае заявление на регистрацию лекарственного препарата должно содержать перечень пострегистрационных мер, указанный в приложении № 2 к Правилам регистрации лекарственных средств.

Процедура экспертизы заявления на условную регистрацию является стандартной процедурой, установленной разделом V или VI Правил регистрации лекарственных средств, если иное не предусмотрено настоящим приложением.

В соответствии с разделом VII.III Правил регистрации лекарственных средств условная регистрация будет действительна в течение одного года с ежегодной перерегистрацией. Предельный срок подачи заявления на перерегистрацию (подтверждение регистрации) должен составлять шесть месяцев до истечения действия регистрации, а решение уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства должно быть принято в течение 90 календарных дней со дня получения такого заявления. Чтобы гарантировать, что лекарственные препараты не будут изыматься с

рынка, кроме как из соображений охраны здоровья населения, условная регистрация, заявление на перерегистрацию (подтверждение регистрации) которой подано до предельного срока, должна оставаться действительной до принятия уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства решения по результатам процедуры экспертизы заявления на перерегистрацию (подтверждение регистрации).

Информация об условном характере регистрации должна быть четко изложена в общей характеристике лекарственного препарата, а также в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листке-вкладыше).

Для лекарственных препаратов, зарегистрированных условно, важным является выполнение требований и обязательств по фармаконадзору, которые предусмотрены Правилами надлежащей практики фармаконадзора Союза. Вместе с тем необходимо изменить сроки предоставления периодического обновляемого отчета по безопасности, чтобы учесть ежегодную перерегистрацию условно зарегистрированных лекарственных препаратов, что должно быть отражено в приложении к регистрационному удостоверению таких препаратов.

Планирование исследований и подачи заявления на регистрацию проводится на раннем этапе разработки лекарственных препаратов. Подобное планирование зависит от возможности условной регистрации. По этой причине уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства обязан обеспечить механизм научного консультирования разработчиков и заявителей относительно возможности применения условной регистрации к разрабатываемому

или заявляемому на регистрацию лекарственному препарату в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации лекарственных средств.

II. Область применения

Настоящее Приложение применяется к лекарственным препаратам для медицинского применения, принадлежащим к одной из следующих категорий:

а) лекарственные препараты, предназначенные для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний;

б) лекарственные препараты, предназначенные для применения в ситуациях угрозы здоровью населения, в установленном порядке признанных Всемирной организацией здравоохранения или уполномоченным органом государства-члена;

в) лекарственные препараты, имеющие статус орфанного лекарственного препарата или признанные орфанными в государствах-членах.

III. Указания по выполнению общих требований к процедуре условной регистрации лекарственного препарата

В соответствии с подразделом VII.III Правил регистрации лекарственных средств после консультации уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства с заявителем регистрация может быть осуществлена при соблюдении определенных особых обязательств со стороны держателя регистрационного удостоверения, ежегодно оцениваемых уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства. Перечень таких обязательств должен быть указан в регистрационном удостоверении,

размещенном в едином реестре. Условная регистрация действительна в течение одного года и требует подтверждения регистрации (перерегистрации) с ежегодной переоценкой соотношения «польза – риск».

Условная регистрация применима ~~для~~к лекарственным~~м~~ препаратам~~ам~~ с таким соотношением «польза – риск», для которого польза от допуска на рынок рассматриваемого лекарственного препарата будет превышает риск, связанный с отсутствием части данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата на момент его регистрации (то есть для лекарственных препаратов с доказанной способностью обеспечивать неудовлетворенные медицинские потребности системы здравоохранения).

1. Осуществление условной регистрации

Запрос заявителем условной регистрации

Заявитель вправе запросить применение условной регистрации при подаче заявления на регистрацию по децентрализованной процедуре или процедуре взаимного признания, заполнив соответствующий раздел заявления. Запрос необходимо дополнить данными, подтверждающими, что лекарственный препарат входит в сферу применения настоящего приложения и соответствует положениям, установленным подразделом 2 настоящего раздела.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства обязан в течение 3 рабочих дней разместить в интегрированной системе сведения о заявлениях на регистрацию лекарственного препарата, содержащих запрос условной регистрации.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе в своем экспертном отчете, составленном по результатам экспертизы заявления, поданного на регистрацию по децентрализованной процедуре или процедуре взаимного признания, предложить условную регистрацию после консультации с заявителем.

После получения заявления, содержащего запрос условной регистрации, уполномоченный орган референтного государства информирует Экспертный комитет по лекарственным средствам, о начата процедуры условной регистрации—с—установлением ~~нестрегистрационных мер.~~

Заявителем может быть подано заявление на условную регистрацию лекарственного препарата—с—установлением ~~нестрегистрационных мер в виде условной регистрации;~~ такая процедура также может быть предложена уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства.

Заявитель вправе:

до подачи заявления на регистрацию в письменном виде уведомить уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства о своем намерении подать заявление на условную регистрацию ~~лекарственного препарата с установлением нестрегистрационных мер в виде условной регистрации;~~

одновременно с подачей заявления на регистрацию включить в состав заявления и подраздел 1.2.1 модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата запрос ~~на проведение процедуры~~ условной регистрации.

Запрос должен включать в себя:

данные, обосновывающие возможность ~~применения~~ условной регистрации к лекарственному препарату и его соответствие условиям, необходимым для выполнения указанной процедуры;

предложения заявителя по завершению проводящихся или новых исследований;

предложения по результатам фармаконадзора (если применимо).

В запросе допускается приводить ссылки на отдельные разделы заявления на регистрацию и регистрационного досье.

Обоснование ~~применения процедуры~~
~~регистрации с установлением пострегистрационных~~
~~мер в виде~~ условной регистрации

Заявитель обязан представить обоснование того, что лекарственный препарат, поданный на регистрацию, соответствует области применения условной регистрации, указанной в разделе II настоящего приложения. Указанное обоснование для каждой из групп лекарственных препаратов должно включать в себя следующие данные.

а) лекарственные препараты, предназначенные для лечения, профилактики или диагностики серьезных (тяжелых) инвалидизирующих или угрожающих жизни заболеваний.

Тяжесть заболевания (то есть его способность приводить к формированию серьезного инвалидизирующего состояния или носить угрожающий жизни характер) должна быть обоснована путем предоставления объективных и поддающихся количественной оценке медицинских или эпидемиологических сведений. Угрожающий жизни характер заболевания допускается обосновать предоставлением графиков смертности и ожидаемой продолжительности жизни. Способность заболевания приводить к формированию серьезного

инвалидизирующего состояния требует проведения анализа морбидности и последствий заболевания (состояния) для повседневной жизнедеятельности пациентов. Чтобы заболевание могло быть признано серьезно инвалидизирующим, оно должно оказывать доказанное существенное влияние на повседневную жизнедеятельность пациентов уже на ранних, либо на более поздних стадиях заболевания. Эти аспекты необходимо количественно оценить с помощью объективных критериев насколько это позволяет используемая методика анализа. Кроме того, предотвращение формирования серьезного инвалидизирующего состояния или смертельного исхода должно быть основным показанием к применению лекарственного препарата, заявленного на условную регистрацию (то есть обеспечивать его эффективность для подавляющей части целевой популяции);

б) лекарственные препараты, предназначенные для применения в ситуациях угрозы здоровью населения, в установленном порядке признанные Всемирной организацией здравоохранения или уполномоченным органом государства-члена.

Необходимо представить обоснование того, что лекарственный препарат предназначен для применения в экстренных ситуациях угрозы здоровью населения путем указания ссылок на соответствующую резолюцию или решение ВОЗ либо на меры противодействия распространению ситуаций угрозы здоровью населения, утвержденные уполномоченным органом государства-члена;

в) лекарственные препараты, имеющие статус орфанного лекарственного препарата или признанные орфанными в государствах-членах.

Необходимо предоставить копию решения уполномоченного органа референтного государства о присвоении лекарственному

препарату статуса орфанного лекарственного препарата либо иное документальное подтверждение наличия в государстве-члене у данного лекарственного препарата статуса орфанного лекарственного препарата.

2. Особенности формирования регистрационного досье лекарственного препарата и его оценки при выполнении условной регистрации

Условная регистрация может быть осуществлена, если уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства установит, что, несмотря на непредоставление полных клинических данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата, выполняются все следующие условия:

а) положительное соотношение «польза – риск» лекарственного препарата;

б) заявитель способен в последующем (после регистрации лекарственного препарата) предоставить полные клинические данные (а также доклинические данные и данные о качестве, если применимо);

в) регистрация лекарственного препарата позволит обеспечить неудовлетворенные медицинские потребности системы здравоохранения;

г) польза для здоровья населения от допуска на рынок рассматриваемого лекарственного препарата превысит риск, связанный с отсутствием части данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата на момент его регистрации и дополнительным предоставлением таких данных в дальнейшем.

В экстренных ситуациях, указанных в подпункте «б» раздела II настоящего приложения, условная регистрация может быть осуществлена при соблюдении условий, установленных подпунктами

«а» – «г» настоящего раздела и при отсутствии полных доклинических данных или данных модуля 3 регистрационного досье на лекарственный препарат.

Для целей подпункта «а» настоящего раздела понятие «неудовлетворенные медицинские потребности» применяется в значении, установленном пунктом 120.3 Правил регистрации лекарственных средств.

В резюме для заявления на регистрацию с установлением пострегистрационных мер (регистрация на условиях) (далее – резюме), размещенном в разделе 1.8.2.9 модуля 1 регистрационного досье заявитель обязан обосновать соблюдение каждого из требований, указанных в подразделе 2 раздела III настоящего приложения.

Положительное соотношение «польза – риск» лекарственного препарата.

В общем случае подтверждение положительного соотношения «польза – риск» в резюме должно быть основано на подробных научных доказательствах, в том числе результатах клинических исследований (например, рандомизированных контролируемых исследований), которые позволяют убедительно подтвердить оценку терапевтической эффективности, безопасности и положительное соотношение «польза – риск» для лекарственного препарата.

Требования к документам и данным регистрационного досье, установленные в приложении № 1 к Правилам регистрации лекарственных средств применимы к лекарственным препаратам, которые заявлены на условную регистрацию. В случае если условная регистрация выполняется для лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества впервые заявляемые на регистрацию,

допускается предоставление доказательств терапевтической эффективности и безопасности такого лекарственного препарата в меньшем объеме по сравнению с обычной регистрацией. Однако этого объема данных должно быть достаточно для подтверждения положительного соотношения «польза – риск» и установления значимой пользы лекарственного препарата в сравнении с рисками:

применения лекарственного препарата, выявленными в ходе клинических исследований;

отсутствия части данных по терапевтической эффективности и безопасности лекарственного препарата.

В случае условной регистрации должны быть доступны подробные данные модулей 3 и 4 регистрационного досье. При этом допускается предоставление неполных данных клинических исследований модуля 5 регистрационного досье. Поскольку при условной регистрации имеется неопределенность оценки, связанная с отсутствием части данных клинических исследований в модуле 5 регистрационного досье, остальные модули регистрационного досье должны содержать полный объем данных всех требуемых исследований и не иметь недостающих данных, которые бы увеличивали вероятность ошибки в оценке досье, связанной с неопределенностью.

Для лекарственных препаратов, которые предназначены для применения в экстренных ситуациях при состояниях, непосредственно угрожающих жизни и здоровью населения, и которые могут принести особую пользу в этих ситуациях, допускается установление более широких границ приемлемости риска, связанного с неполными данными регистрационного досье. В подобных случаях условная регистрация может быть также осуществлена, если данные модулей 3 и 4 также не являются полными. Подобные лекарственные препараты

подлежат оценке в индивидуальном порядке с учетом характера предотвращаемых ими угроз здоровью населения и положительных эффектов лекарственного препарата.

Для обоснования положительного соотношения «польза — риск» должен быть установлен профиль безопасности лекарственного препарата.

Заявитель обязан:

проанализировать, какой объем данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата является недоступным на момент подачи заявления и осуществления регистрации;

обосновать приемлемость выполнения оценки о возможности регистрации лекарственного препарата на основании неполных данных исходя из убедительности имеющихся в регистрационном досье результатов исследований и необходимости обеспечить положительное соотношение «польза – риск».

Допускается предоставление после регистрации лекарственного препарата следующих данных, если это обосновано заявителем:

а) результатов оценки более долгосрочной и более надежной с клинической точки зрения конечной точки эффективности (в случае если первоначально в регистрационном досье были представлены только данные об оценке промежуточной конечной точки) (например, данные о выживаемости, а не о частоте общего ответа пациентов на вмешательство);

б) данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата, полученных из более обширной базы данных или данных с большей продолжительностью наблюдения с той же конечной точкой (точками) и на той же популяции (например, частота ответа пациентов на вмешательство при более поздней временной точке контроля);

в) отдаленных данных о дополнительных конечных точках или особых выявленных проблемах (например, о влиянии на метастазы, печеночных нарушениях);

г) данных о клинической эффективности вакцин при предшествующем использовании для регистрации (например, только данных об иммуногенности);

д) дополнительных данных в важных субпопуляциях (например, о пациентах с резистентностью или пациентах с важным биомаркером заболевания);

е) дополнительных данных о влиянии других лекарственных препаратов (например, данных по эффективности комбинации с другими лекарственными препаратами).

Установление благоприятных эффектов при условной регистрации может потенциально основываться на промежуточных конечных точках, которые обоснованно могут приводить к клинической пользе, но непосредственно не определяют ее. Если предлагается подобный подход, то необходимо с использованием доступных доказательств проанализировать пригодность промежуточной конечной точки устанавливать или сделать прогноз клинической пользы от применения лекарственного препарата. В частности, заявитель обязан в представленных данных оценить степень неопределенности при прогнозе клинической пользы на основе промежуточной конечной точки и обосновать приемлемость этой степени неопределенности. Условная регистрация с необходимостью подтверждения в пострегистрационном периоде клинической пользы допустима только в том случае, если результаты оценки клинической пользы лекарственного препарата на основе анализа промежуточной конечной точки превышают неопределенность оценки, которая формируется этой

промежуточной конечной точкой. Необходимо также пояснить, что в случаях когда используемая промежуточная конечная точка является полностью валидированной суррогатной конечной точкой (например, исходя из решений ведущих международных регуляторов или соответствующего научного анализа) и дальнейшие данные о фактической клинической пользе не требуются, может быть рассмотрена возможность регистрации без особых обязанностей.

Примеры установления положительного соотношения «польза — риск» при неполных данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата включают случаи, когда с одной стороны представленные данные необходимо дополнить чтобы считать результаты клинической оценки лекарственного препарата полностью выполненной (например, дополнить данными с большей продолжительностью наблюдения, дополнить результатами анализа более крупной базы данных или дополнить данными полученными по результатам анализа дополнительных конечных точек), но с другой стороны польза от применения лекарственного препарата, установленная на основании уже имеющихся ограниченных данных, и так превышает риски. В таких случаях с точки зрения интересов охраны здоровья населения будет необоснованно откладывать регистрацию лекарственного препарата и возможность начала его широкого клинического применения.

Ограниченный объем доступных данных о безопасности лекарственного препарата вносит вклад в неопределенность и подлежит учету при оценке соотношения «польза — риск». Приемлемость безопасности лекарственного препарата подлежит оценке в индивидуальном порядке на основании доступных данных с учетом продемонстрированной пользы лекарственного препарата.

Таким образом, условная регистрация допускается в случаях, когда исследования имеют меньший размер выборки и (или) меньшую продолжительность, и (или) иные конечные точки, по сравнению с тем стандартом исследований, который необходим для подтверждающих клинических исследований лекарственного препарата предназначенного для лечения определенного вида заболеваний (состояний). Вместе с тем при условной регистрации в регистрационном досье необходимо предоставить обоснование, что польза, установленная с помощью доступных в регистрационном досье данных, превышает возможные риски, учитывая высокий уровень неопределенности такой оценки, связанной с неполным объемом данных регистрационного досье. Поскольку риски, обусловленные неполным объемом данных, невозможно точно оценить, выявленные полезные эффекты лекарственного препарата должны позволять сделать однозначный вывод о его клинической пользе. Это позволит разрешить клиническое применение особо перспективных лекарственных препаратов, которые могут принести значительную пользу системе здравоохранения в целом.

Обоснование положительного соотношения «польза – риск» со стороны заявителя включает в себя:

имеющуюся в настоящее время оценку соотношения «польза – риск»;

обсуждение любых аспектов, связанных с установлением положительного соотношения «польза – риск», которые требуют подтверждения с помощью дальнейших исследований (например, подтверждение влияния на другие конечные точки, отдаленные эффекты, влияние на особые популяции или выявление ответчиков).

Высокая вероятность представления заявителем в последующем (после регистрации лекарственного препарата) полных данных регистрационного досье

В качестве особого обязательства для держателя регистрационного удостоверения должно быть включено требование по завершению проводящихся исследований или проведению новых исследований с целью получения исчерпывающих клинических данных, подтверждающих положительное соотношение «польза – риск». В экстренных случаях также могут потребоваться особые обязанности по предоставлению исчерпывающих доклинических или фармацевтических данных.

Полные данные о лекарственном препарате направлены на подтверждение того, что соотношение «польза – риск» положительное (например, при помощи проверки согласованности доступных данных о первичных или вторичных конечных точках с совокупностями более полных данных или с данными дополнительных исследований при сходных показаниях, предоставляя сведения о клинически наиболее значимых (долгосрочных) конечных точках, характеризуя продолжительность эффекта, предоставляя более крупную базу данных безопасности и, как правило, давая более глубокое понимание эффективности и безопасности лекарственного препарата).

Устанавливаемые особые обязательства должны быть направлены на доказательство положительного соотношения «польза — риск» при одобренном показании к применению лекарственного препарата и на формирование полного регистрационного досье лекарственного препарата. Должно быть дано четкое объяснение и обоснование остающихся (неснятых) вопросов о безопасности и эффективности лекарственного препарата при предлагаемых показаниях к его

применению и того, как выполнение особых обязательств позволит ответить на эти вопросы. Особые обязательства включают в себя рандомизированные клинические исследования, но не ограничиваются ими.

Важно максимально быстро закончить разработку, чтобы в ограниченный период обеспечить устранение любой неопределенности по причине отсутствия исчерпывающих данных.

Заявитель должен объяснить, как в согласованный период могут быть получены недостающие данные о безопасности и эффективности лекарственного препарата. Заявитель обязан предоставить гарантию выполнения уже начатых на момент условной регистрации или планируемых исследований, установленных как особые обязательства, а также предоставить гарантию качества их проведения. Это позволяет исключить невыполнение установленных особых обязательств при наличии проблем, связанных с планированием и проведением клинических исследований (например, проблем по привлечению субъектов, снятию ослепления в уже начатых или планируемых исследованиях, других проблем связанных со статистическим анализом, особенно в случае исследований, проводимых с участием пациентов из той же популяции, которая уже была включена в протоколы предыдущих клинических исследований).

Для оценки безопасности лекарственного препарата может потребоваться интенсивный мониторинг, чтобы обеспечить признание положительного соотношения «польза — риск» во время его ежегодной перерегистрации. Особые обязательства могут устанавливаться также в отношении фармаконадзора по данному лекарственному препарату.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства оценивает обоснование заявителя относительно

возможности и целесообразности условной регистрации. Если объем запланированных (дальнейших) клинических исследований, требуемых для подтверждения положительного соотношения «польза — риск», не соответствует заявленному сроку их выполнения, это может привести к отказу в условной регистрации.

Заявитель вправе в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации лекарственных средств запросить до подачи заявления на регистрацию научное консультирование по вопросам:

общего плана фармацевтической разработки лекарственного препарата;

содействия в составлении протокола клинического исследования (выбора дизайна клинических исследований) с учетом категории, указанной в разделе II настоящего приложения для лекарственного препарата, заявляемого на условную регистрацию;

выбора дизайна клинических исследований;

согласования перечня клинических исследований, которые следует завершить до регистрации, и клинических исследований, которые будут завершены в качестве выполнения установленных особых обязательств после осуществления условной регистрации.

При обсуждении программы разработки для условной регистрации заявитель вправе предоставить уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства структуру планируемого алгоритма условной регистрации, планирование влияния ожидаемых исходов на последующие этапы программы фармацевтической разработки лекарственного препарата (включая установленные особые обязательства).

При подготовке и обсуждении программы фармацевтической разработки орфанного лекарственного препарата, который

одновременно попадает в категорию лекарственного препарата, обладающего существенными преимуществами по эффективности и (или) безопасности по сравнению с уже зарегистрированными альтернативными лекарственными препаратами, заявитель должен учитывать пригодность получаемых в ходе клинических исследований данных для подтверждения статуса орфанного лекарственного препарата в момент условной регистрации.

Для каждого проводимого или нового исследования, результаты которого предлагается предоставить в рамках установленных особых обязательств, необходимо предоставить краткое описание этого исследования, включая синопсис исследования. Структуру и содержание синопсиса допускается изменять в зависимости от вида исследования и устанавливаемых особых обязательств. В случае стандартного исследования клинической эффективности предоставляемые в синопсисе сведения должны включать в себя:

название исследования;

введение (обоснование исследования);

описание применяемых вмешательств (наименования лекарственных препаратов, их дозы и иные процедуры);

описание исследуемой популяции и указание планируемой численности субъектов исследования с соответствующим обоснованием;

уровень и метод ослепления (маскирования) (например, открытое, простое слепое, двойное слепое, исследование с ослеплением пациентов, исследователей и (или) лиц, оценивающих результаты исследования);

вид контрольной группы (вид контроля), используемой в исследовании (например, группа с приемом плацебо, группа без

выполнения вмешательства, группа с приемом активного лекарственного препарата, единственная группа с оценкой состояния до и после терапии), и дизайн исследования (параллельный, перекрестный и др.);

метод назначения вмешательства (рандомизация, стратификация);

последовательность и продолжительность всех периодов исследования, включая предрандомизационный период и период после окончания терапии, периоды отмены терапии и периоды простого и двойного слепого вмешательства;

первичные и вторичные переменные эффективности и безопасности лекарственного препарата;

описание основных методов промежуточного и заключительного анализов эффективности или безопасности лекарственного препарата;

сроки и описание важных контрольных точек для начала, проведения, анализа и репортирования исследования (включая содержание промежуточных отчетов);

критическое обсуждение основания и выполнимости исследования.

Регистрация лекарственного препарата позволяет
обеспечить неудовлетворенные медицинские
потребности системы здравоохранения

Обеспечение неудовлетворенной медицинской потребности системы здравоохранения является отличительной особенностью лекарственных препаратов, подходящих для условной регистрации, и обозначает конкретную пользу, ожидаемую от применения такого препарата, которая не только превышает риски, связанные с применением недостаточно изученного лекарственного препарата и

установленные на момент его регистрации, но и иные потенциальные риски, связанные с наличием в регистрационном досье неполных сведений о свойствах лекарственного препарата.

Для выполнения этого требования заявитель обязан предоставить подтверждение наличия неудовлетворенной медицинской потребности системы здравоохранения и необходимости внедрения новых методов оказания медицинской помощи (в случае отсутствия удовлетворительных подходов) либо существенного улучшения медицинской помощи по сравнению с одобренными методами ее оказания.

Подтверждение обеспечения неудовлетворенной медицинской потребности системы здравоохранения требует обоснования в индивидуальном порядке. Обоснования должны количественно характеризовать неудовлетворенную медицинскую потребность на основании медицинских или эпидемиологических данных.

В целом основное терапевтическое преимущество, как правило, основывается на значимом улучшении эффективности или клинической безопасности лекарственного препарата (например, положительное влияние на начало или развитие состояния либо снижение морбидности или смертности от заболевания). В исключительных случаях основное терапевтическое преимущество лекарственного препарата может также выражаться в значительном улучшении возможности оказания медицинской помощи (например, если ожидается, что новое вмешательство будет решать существующие серьезные проблемы с приверженностью терапии или если терапия позволит проводить амбулаторное лечение вместо исключительно госпитальной терапии).

Необходимо продемонстрировать преимущества над существующими методами, используемыми в клинической практике

(при наличии), используя надежное доказательство, как правило, из качественно проведенных рандомизированных контролируемых исследований (доказательная демонстрация пользы).

В целях обоснования довода, что будут обеспечены неудовлетворенные медицинские потребности, заявитель обязан предоставить:

а) критический обзор доступных методов профилактики, медицинской диагностики или лечения, с описанием неудовлетворенной медицинской потребности системы здравоохранения;

б) количественную оценку величины неудовлетворенной медицинской потребности, с учетом медико-статистических данных (например, количественные медицинские или эпидемиологические данные);

в) доказательства того, что регистрация лекарственного препарата позволит обеспечить неудовлетворенные медицинские потребности системы здравоохранения.

Особый подход применяется в случаях, если сравнение с разрешенными методами оказания медицинской помощи включает ранее условно зарегистрированные лекарственные препараты, и в случае орфанных препаратов – если статус орфанного лекарственного препарата основывается на существенной пользе.

При одобрении условной регистрации должно быть установлено, что с помощью рассматриваемого лекарственного препарата могут быть обеспечены неудовлетворенные медицинские потребности системы здравоохранения, тогда как степень обеспеченности будет определяться в течение длительного времени после регистрации при выполнении особых обязательств. В случае обоснования обеспеченности

неудовлетворенных медицинских потребностей за счет доступа на рынок второго или последующего лекарственного препарата необходимо принимать во внимание накопленные клинические данные при обращении на рынке первого условно зарегистрированного лекарственного препарата и те аспекты эффективности и безопасности, которые остаются неизученными в процессе такого обращения.

Пока установленные особые обязательства для условно зарегистрированного препарата еще не выполнены полностью, невозможно установить истинную величину его пользы, поэтому заявление на условную регистрацию нового (второго или последующего) лекарственного препарата возможно в случае, если он может потенциально обеспечить те же неудовлетворенные медицинские потребности системы здравоохранения и при этом имеется научное обоснование того, что такой лекарственный препарат будет их обеспечивать в не меньшей степени, чем первый лекарственный препарат с условной регистрацией. Данная ситуация не относится к случаям регистрации скопированного (воспроизведенного, биоаналогичного) орфанного лекарственного препарата при наличии каких-либо прав третьих лиц на интеллектуальную собственность в отношении самого лекарственного препарата или сведений (документов) регистрационного досье.

Преимущества перед существующими вмешательствами могут быть достаточны для подтверждения регистрации орфанного лекарственного препарата, в случае когда такая регистрация основывается только на существенной пользе лекарственного препарата для системы здравоохранения.

Польза для здоровья населения от допуска
на рынок рассматриваемого лекарственного препарата

Заявитель обязан предоставить обоснование того, что польза для здоровья населения от немедленной доступности лекарственного препарата превышает риски, обусловленные необходимостью представления дополнительных данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата. Обоснование должно оценивать влияние немедленной доступности лекарственного препарата на здоровье населения в сравнении с доступностью после получения исчерпывающих клинических данных с учетом, насколько возможно, объективных и количественных эпидемиологических сведений. Риски необходимости представления дополнительных данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата, подлежат количественной оценке, насколько возможно, с помощью объективных и количественных показателей.

Чтобы обосновать превышение пользы для здоровья населения от регистрации лекарственного препарата над рисками, связанными с отсутствием в регистрационном досье части данных о лекарственном препарате, заявитель обязан предоставить следующие сведения:

а) описание конкретной пользы для здоровья населения от допуска на рынок рассматриваемого лекарственного препарата;

б) описание возможных рисков, связанных с отсутствием в регистрационном досье части данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата;

в) оценку степени превышения пользы, указанной в подпункте «а» настоящего пункта, над возможным риском, указанным в подпункте «б» настоящего пункта, и описание не включенных в такую оценку вопросов.

3. Условная регистрация лекарственного препарата по инициативе уполномоченного органа референтного государства

При проведении экспертизы лекарственных препаратов уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства также может предложить заявителю условную регистрацию после консультации с ним. При проведении такой консультации заявитель должен предоставить письменную позицию о согласии (несогласии) с условной регистрацией лекарственного препарата и, в случае согласия, предоставить обоснование выполнения каждого из требований, указанных в подразделе 2 раздела III настоящего приложения. Уполномоченный орган вправе запросить у заявителя также иные необходимые дополнительные сведения для обоснования осуществления условной регистрации.

Для обеспечения достаточного времени на согласование с заявителем характера установленных особых обязательств и сроков их выполнения, предложение уполномоченного органа о возможности осуществления условной регистрации направляется заявителю до завершения экспертизы референтным государством (то есть не позднее 120 календарных дней с даты приема заявления на регистрацию). Срок предоставления ответа на данный запрос не должен превышать срок, установленный для ответа заявителя на запрос уполномоченного органа в соответствии с разделами V или VI Правил регистрации лекарственных средств. В экспертных отчетах уполномоченного органа референтного государства, включая заключительный экспертный отчет, который публикуется в едином реестре, должны быть указаны причины предложения уполномоченным органом (экспертной организацией) условной регистрации в инициативном порядке.

4. Экспертиза лекарственного препарата, заявленного на условную регистрацию

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства обязан провести оценку представленных обоснований того, что лекарственный препарат может быть зарегистрирован по процедуре условной регистрации. Результаты данной оценки должны быть отражены в соответствующих экспертных отчетах и в заключительном экспертном отчете уполномоченного органа референтного государства.

Заявитель получает отказ в условной регистрации лекарственного препарата, если заключительный экспертный отчет референтного государства содержит заключение о невыполнении требований, предъявляемых к условной регистрации, и требований, предъявляемых к обычной регистрации без условий.

Особые обязательства и сроки их выполнения должны быть указаны в приложении к регистрационному удостоверению лекарственного препарата и опубликованы в составе заключительного экспертного отчета в едином реестре.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе установить особые обязательства для держателя регистрационного удостоверения при условной регистрации и обязать его завершить проводящиеся исследования или выполнить новые исследования с целью подтверждения положительного соотношения «польза – риск» и предоставления дополнительных данных, указанных в подразделе 2 настоящего раздела.

Кроме того, особые обязательства могут быть наложены в отношении фармаконадзора.

Особые обязательства и сроки их выполнения должны быть указаны в приложении к регистрационному удостоверению.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства обязан публиковать особые обязательства и сроки их выполнения в едином реестре.

5. Сведения об условной регистрации, подлежащие включению в общую характеристику лекарственного препарата и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш)

Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) должны содержать сведения о его условной регистрации. Общая характеристика лекарственного препарата должна также содержать срок перерегистрации (подтверждения регистрации) лекарственного препарата.

Информация об условной регистрации должна быть четко изложена и указана в тексте, предваряющем первые разделы общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листке-вкладыше). Общая характеристика лекарственного препарата и инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) должны содержать информацию о том, что:

регистрация лекарственного препарата была осуществлена с условием выполнения держателем регистрационного удостоверения определенных особых обязательств;

пересмотр установленных особых обязательств осуществляется уполномоченным органом (экспертной организацией) ежегодно.

6. Обязанности держателя регистрационного удостоверения по представлению периодического обновляемого отчета по безопасности

При условной регистрации лекарственного препарата держатель регистрационного удостоверения обязан представлять не реже чем 1 раз в 6 месяцев, а также по дополнительным запросам уполномоченного органа (экспертной организации) в течение всего срока сохранения в регистрационном удостоверении условной регистрации **в соответствии с Правилами надлежащей практики фармаконадзора Союза.** Требования, предъявляемые к периодичности подачи периодического обновляемого отчета по безопасности, должны быть указаны в приложении к регистрационному удостоверению лекарственного препарата и опубликованы в составе заключительного экспертного отчета в едином реестре.

IV. Особенности составления и экспертизы модуля 5 регистрационного досье лекарственных препаратов с условной регистрацией

1. Обеспечение воспроизводимости результатов клинических исследований

Для регистрации лекарственного препарата должна быть обеспечена воспроизводимость результатов клинических исследований. Это особенно важно в случае исключительно экспериментальных исследований, успешный результат которых требует подтверждения в воспроизведенном эксперименте для достижения общего признания полученных результатов. Вместе с тем клиническая разработка лекарственного препарата отличается от случаев сугубо экспериментальных исследований. Цель III фазы клинических исследований заключается в подтверждении данных, полученных на текущий момент в доклинических исследованиях, клинических исследованиях переносимости, клинических исследованиях по подбору

доз и других клинических исследованиях II фазы. Основное требование, предъявляемое к документации III фазы клинических исследований, заключается в том, чтобы она состояла из объективных и контролируемых данных надлежащего качества (то есть спланированных, проведенных и включенных в отчеты по результатам проведенных исследований в соответствии с актами Союза по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов и по принципам выбора контрольной группы в клинических исследованиях). Такие данные должны соответствовать всем следующим критериям достаточности:

размера выборки пациентов;

разнообразия симптомов и проявлений заболевания;

количества исследователей, подтверждающих благоприятное отношение «польза – риск» в целевой популяции пациентов при целевой дозе и способе применения лекарственного препарата.

Требуемый объем данных подтверждающих исследований III фазы клинических исследований зависит от того, что было установлено в рамках предыдущих фаз клинических исследований этого лекарственного препарата и что известно о клинической эффективности и безопасности подобных по действию лекарственных препаратов. Как минимум необходимо одно контролируемое исследование со статистически обоснованными и клинически значимыми результатами. В рамках программы III фазы клинических исследований более рациональным подходом является планирование нескольких исследований по следующим причинам:

а) отсутствие фармакологического обоснования действия лекарственного препарата (неизвестный механизм действия);

б) новый фармакологический принцип действия лекарственного препарата;

в) ограниченность или неубедительность результатов I и II фаз клинических исследований лекарственного препарата;

г) неудачные исследования или неудачные попытки воспроизвести результаты ранее положительных исследований по заявляемой области клинического применения лекарственного препарата;

д) необходимость подтверждения эффективности и (или) переносимости лекарственного препарата (например, в разных субпопуляциях пациентов, при использовании разной сопутствующей терапии или иных медицинских вмешательств, в отношении иных контрольных вмешательств в группах сравнения и т. д.);

е) иной необходимости получения информации о лекарственном препарате по вопросам его клинической эффективности и безопасности в рамках программы III фазы клинических исследований.

2. Особенности экспертизы модуля 5 регистрационного досье, содержащего результаты только одного опорного исследования

Если доказательство эффективности и безопасности лекарственного препарата получено только в одном опорном исследовании, такое исследование должно содержать статистически и клинически убедительные выводы. При экспертизе результатов такого исследования эксперт уполномоченного органа (экспертной организации) должен особо отметить в экспертном заключении результаты анализа следующих характеристик проведенного исследования:

а) внутренней валидности (которая не должна содержать признаков потенциального смещения результата исследования);

б) внешней валидности (в том числе пригодности данных, полученных на исследуемой популяции, для экстраполяции на целевую популяцию, у которой будет применяться лекарственный препарат);

в) клинической значимости (то есть наличия у изученного вмешательства такой пользы, которая имеет клиническую ценность);

г) степени статистической значимости полученных результатов. Статистическое подтверждение значимости результатов такого опорного исследования должно быть строже, чем принятый в стандартных клинических исследованиях уровень значимости $p < 0,05$. При этом подтверждение значимости должно выполняться на основании точных оценок эффектов вмешательства, то есть таких оценок которые имеют узкие доверительные интервалы. Требуемая степень значимости опорного исследования зависит от таких факторов, как:

планируемое показание к применению лекарственного препарата;

вид первичной конечной точки исследования;

объем вспомогательных данных, получаемых в ходе исследования;

наличие предварительного планирования альтернативных статистических анализов для подтверждения согласованности результатов.

Если целью опорного исследования является подтверждение не меньшей эффективности лекарственного препарата, то такое единственное опорное исследование в составе регистрационного досье лекарственного препарата считается достаточным, если нижняя граница 95 %-ного доверительного интервала значимо отличается (отстоит) от границы не меньшей эффективности установленной для проверки статистической гипотезы;

д) качества полученных данных опорного исследования;

е) внутренней согласованности полученных данных (то есть у данных, полученных от заранее выбранных различных субпопуляций пациентов, должны быть показаны сходные эффекты вмешательства);

ж) сходных результатов всех важных конечных точек опорного исследования;

з) отсутствия эффектов клинических (исследовательских) центров (то есть отсутствия доминирования одного из исследовательских центров в результатах набора пациентов или полученных эффектов вмешательства);

и) правдоподобия изучаемой статистической гипотезы.

Не требуется в обязательном порядке включать в программу III фазы клинических исследований два и более опорных исследования. Однако программа III фазы клинических исследований, содержащая несколько опорных исследований, позволяет представить все разнообразие результатов клинических исследований при проблемах, связанных с подтверждением пользы применения лекарственного препарата у целевой популяции. В случаях представления результатов единственного опорного исследования они должны быть убедительным с точки зрения внутренней и внешней валидности, клинической значимости, статистической значимости, качества данных и внутренней согласованности.

V. Подтверждение регистрации (перерегистрация) при условной регистрации

В соответствии с разделом VII.III Правил регистрации лекарственных средств условная регистрация действительна в течение одного года с последующей ежегодной перерегистрацией.

По истечении срока действия в 1 год регистрационного удостоверения лекарственного препарата, зарегистрированного по процедуре условной регистрации, может быть проведена процедура подтверждения регистрации (перерегистрация) такого лекарственного препарата.

Держатель регистрационного удостоверения должен подать заявление на подтверждение регистрации (перерегистрацию) не позднее чем за шесть месяцев до истечения срока действия регистрационного удостоверения с условной регистрацией и предоставить уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства промежуточный отчет о выполнении установленных особых обязательств.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства обязан рассмотреть заявление на подтверждение регистрации (перерегистрацию) при условной регистрации лекарственного препарата на основании подтверждения благоприятного соотношения «польза – риск», проводя оценку представленных заявителем данных в отношении установленных при регистрации особых обязательств и сроков их выполнения. По итогам экспертизы лекарственного препарата экспертная организация референтного государства составляет заключение с указанием положений о выполнении заявителем ранее установленных при регистрации особых обязательств, необходимости сохранения или изменения этих особых обязательств либо сроков их выполнения. Экспертный отчет должен содержать вывод:

требуется ли сохранение или изменение установленных особых обязательств или сроков их выполнения;

следует ли сохранить, изменить, приостановить или отменить действие ранее выданного регистрационного удостоверения с условной регистрацией.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства проводит оценку регистрационного досье в течение 60 календарных дней. При необходимости срок может быть увеличен на 30 календарных дней для оценки ответов на вопросы уполномоченного органа (экспертной организации), которые направлялись заявителю по результатам 60-дневной экспертизы. Экспертный отчет об оценке подлежит опубликованию в едином реестре в течение 10 рабочих дней.

Ранее принятое решение уполномоченного органа (экспертной организации) о возможности регистрации с установлением пострегистрационных мер в виде условной регистрации продолжает действовать не более чем в течение 15 календарных дней после размещения в едином реестре очередного экспертного отчета по оценке.

Изменение установленных особых обязательств или сроков их выполнения может приниматься только на основании соответствующего обоснования и по причинам, которые нельзя было предусмотреть в момент выполнения первичной условной регистрации. Держатель регистрационного удостоверения обязан незамедлительно сообщать уполномоченному органу (экспертной организации) референтного государства о любых возникших после условной регистрации задержках выполнения установленных особых обязательств и их влиянии на соотношение «польза – риск» лекарственного препарата. Изменение срока выполнения установленных особых обязательств может быть согласовано уполномоченным органом (экспертной организацией), только в случае, если доказательства, содержащиеся в промежуточном отчете (отчетах),

указывают на то, что польза для пациентов от сохранения лекарственного препарата на фармацевтическом рынке все еще превышает риски, обусловленные неопределенностью, связанной с неполными данными о безопасности и эффективности лекарственного препарата.

В случае невыполнения держателем регистрационного удостоверения установленных особых обязательств, уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе считать, что положительное соотношение «польза — риск» не подтверждено, и применить необходимые меры по приостановке действия, прекращению действия (аннулированию), либо отзыву выданного регистрационного удостоверения такого лекарственного препарата.

Подтверждение регистрации (перерегистрация) должно проводиться ежегодно, до тех пор пока в регистрационном удостоверении сохраняется условная регистрация. После выполнения установленных особых обязательств и информация о таких обязательствах удаляется из регистрационного удостоверения и его действие продлевается на срок 5 лет в соответствии с пунктом 18 Правил регистрации лекарственных средств.

1. Требования к документам регистрационного досье

При ежегодном подтверждении регистрации (перерегистрации) для удостоверения уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства наличия доказанного положительного соотношения «польза — риск» лекарственного препарата, проверки полноты выполнения установленных особых обязательств и сроков их выполнения держатель регистрационного

удостоверения обязан предоставить как минимум следующие документы и сведения в обновлении регистрационного досье при подаче заявления на подтверждение регистрации (перерегистрацию):

а) перечень (в хронологическом порядке) установленных особых обязательств при первичной условной регистрации и дополнительных особых обязательств, установленных после осуществления условной регистрации, с указанием сферы действия этих обязательств, статуса выполнения, даты их установления и, если применимо даты их выполнения;

б) общую характеристику лекарственного препарата, маркировку и инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш);

в) промежуточный отчет о выполнении установленных особых обязательств, включая данные о выполнении каждого особого обязательства. Цель такого отчета состоит в информировании уполномоченного органа (экспертной организации) о ходе работ по получению тех данных, в отношении которых уполномоченным органом (экспертной организацией) была установлена необходимость предоставления в промежуточном отчете, а также для оценки вероятности исполнения держателем регистрационного удостоверения в установленный срок всех особых обязательств;

г) заключение (вывод) эксперта, проводившего оценку клинических данных, характеризующее текущее соотношение «польза – риск» лекарственного препарата на основании:

данных, полученных в процессе выполнения установленных особых обязательств;

иных данных о безопасности лекарственного препарата (включая периодический обновляемый отчет по безопасности), полученных после регистрации;

иных данных об эффективности лекарственного препарата, полученных после регистрации.

В исключительных случаях может потребоваться формирование дополнительного заключения (вывода) эксперта, проводившего оценку доклинических данных или эксперта, проводившего оценку качества лекарственного препарата (например, если были получены новые важные доклинические данные или данные о качестве лекарственного препарата);

д) заключительный отчет о выполнении установленных особых обязательств, если предельный срок подачи сведений о выполнении установленных особых обязательств совпадает со сроками подачи заявления на подтверждение регистрации (перерегистрацию) лекарственного препарата, и если он не был подан на рассмотрение отдельно.

Если данные о безопасности, качестве и эффективности лекарственного препарата, включенные в его регистрационное досье при подтверждении регистрации (перерегистрации), требуют актуализации информации о лекарственном препарате или плана управления рисками, то изменения, вносимые в информацию о лекарственном препарате и план управления рисками, допускается включать в состав регистрационного досье подаваемого на подтверждение регистрации (перерегистрацию).

При подготовке регистрационного досье лекарственного препарата для подтверждения регистрации (перерегистрации) держатель регистрационного удостоверения должен учитывать данные,

которые были включены в ранее поданные версии регистрационного досье, иные отчетные документы по лекарственному препарату и которые являются значимыми для оценки соотношения «польза – риск» данного лекарственного препарата. Подтверждение регистрации (перерегистрация) такого лекарственного препарата не должно заменять выполнения иных процедур, связанных с регистрацией лекарственного препарата (например, внесение изменений в регистрационное досье лекарственного препарата), а представление актуализированных документов регистрационного досье не следует откладывать до очередного подтверждения регистрации (перерегистрации).

2. Требования к промежуточному и заключительному отчетам о выполнении установленных особых обязательствах

Держателю регистрационного удостоверения необходимо предоставить один промежуточный отчет на лекарственный препарат, включающий все особые обязательства. Структура и содержание промежуточного отчета будут варьировать в зависимости от вида исследования и доступных данных. Целью сведений, предоставляемых для каждого исследования является получение возможности проведения оценки влияния доступных данных о безопасности и эффективности лекарственного препарата на соотношение «польза — риск» и оценки выполнения особых обязательств. Промежуточный отчет должен содержать достаточные сведения, для выполнения оценки необходимости сохранения или изменения особых обязательств и сроков их выполнения. В ситуации, когда обязательства связаны с данными о безопасности и эффективности лекарственного препарата, собранными в клинических исследованиях, для составления промежуточных отчетов предлагается использовать структуру

промежуточного отчета, приведенную ниже. В приведенной ниже структуре промежуточного отчета допускается вносить изменения в перечень разделов (например, в зависимости от дизайна исследования, процедуры ослепления исследования), исключать один или более подразделов или вводить дополнительные подразделы для предоставления необходимых данных. Перечень основных разделов таких отчетов о выполнении установленных особых обязательств должен быть согласован заявителем с уполномоченным органом (экспертной организацией) во время процедуры экспертизы лекарственного препарата, поданного на первичную условную регистрацию.

Промежуточный отчет на лекарственный препарат готовится по каждому установленному особому обязательству, для которого выполнялось клиническое исследование, и включает в себя следующее:

а) титульную страницу и синопсис. В этой части отчета необходимо представить краткое описание каждого из проводящихся или новых клинических исследований, являющихся частью установленного особого обязательства. Синопсис по каждому из клинических исследований должен быть изложен не более чем на одной странице стандартного текста и включать описание общего плана и дизайна исследования;

б) введение. В этой части отчета необходимо описать:

текущий статус проведения исследования, о котором предоставляется настоящий промежуточный отчет;

любые проблемы, которые остаются нерешенными или которые способны оказать существенное влияние на выполнимость исследования;

ожидаемые задержки сроков выполнения работ по исследованию;

иную важную для исследования информацию;

в) набор субъектов исследования. В этой части отчета необходимо описать:

критерии включения пациентов в исследование;

динамику их набора по времени, по клиническим центрам, по странам и регионам, по видам вмешательства;

сведения о доступности данных;

сведения о статусе последующего наблюдения, а также продолжительности последующего наблюдения.

В раздел необходимо включить также анализ таких вопросов, как прогнозируемый набор субъектов в исследование и ожидаемая частота явлений, влияние набора субъектов исследования на его мощность, оценка динамики изменений характеристик включаемых пациентов; расчеты условной мощности исследования, прогнозируемый срок окончательного анализа по исследованию;

г) исходные характеристики изучаемой популяции. В этой части отчета необходимо описать исходные переменные по группе вмешательства, их приемлемость, а также описать любые проблемы, касающиеся критериев скрининга, влияние критериев невключения и проблемы распространения вывода по исследованию на всю генеральную совокупность;

д) нежелательные явления. В этой части отчета необходимо описать нежелательные явления в зависимости от вмешательства и их тяжести на уровне системы органов и на уровне предпочтительного термина, а также описать частоту серьезных нежелательных явлений;

е) анализ исследуемых конечных точек. В этой части отчета необходимо описать результаты промежуточных анализов конечных точек исследования, ожидаемые сроки окончательного анализа

конечных точек и иные данные исходя из особенностей исследования, протокола данного клинического исследования и запланированных в исследовании процедур;

ж) обеспечение качества проведения исследования и получаемых данных. В этой части отчета необходимо описать приверженность субъектов исследования терапии, соблюдение требований к оценке безопасности и эффективности, существенные изменения в проведении исследования или запланированных анализов, важные отклонения от протокола исследований, выбывания субъектов исследования и недостающие данные, критичные для обеспечения качества отклонения в выполнении исследования и результаты контроля качества исследования.

Заключительные отчеты о клинических исследованиях должны соответствовать стандартному формату отчетов об исследованиях (в соответствии с приложениями № 1 – 9 к Правилам надлежащей клинической практики Союза).

VI. Снятие особых обязательств при регистрации, подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства вправе принять решение о снятии особых обязательств, установленных при условной регистрации при подтверждении регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата в соответствии с разделом VIII Правил регистрации лекарственных средств, если особые обязательства были выполнены до момента:

завершения экспертизы лекарственного препарата, поданного на первичную регистрацию;

подтверждения условной регистрации (перерегистрации);

завершения экспертизы данных, предоставленных в заключительном отчете о выполнении последнего невыполненного установленного особого обязательства.

Если предоставление отчета о выполнении установленных особых обязательств требует актуализации информации о лекарственном препарате, изменения вносимые в информацию о лекарственном препарате допускается включать в состав регистрационного досье, подаваемого для оценки исполнения установленных особых обязательств.

При подаче заключительного отчета о выполнении последнего из установленных особых обязательств и в целях возможного изменения статуса лекарственного препарата как «условная регистрация без установления особых обязательств» держатель регистрационного удостоверения обязан отметить это в соответствующих разделах модуля 1 регистрационного досье и предоставить актуализированную информацию о лекарственном препарате и заключение (вывод) эксперта, проводившего оценку клинических данных, обосновывающих возможность осуществления условной регистрации без установления особых обязательств.

Причины выбора условной регистрации без установления особых обязательств должны быть подробно указаны в экспертном отчете экспертной организации референтного государства в соответствии с приложением № 16 к Правилам регистрации лекарственных средств.

VII. Отличия условной регистрации от регистрации в исключительных случаях и стандартной процедуры регистрации

Лекарственные препараты, в отношении которых заявитель демонстрирует, что исчерпывающие данные (в соответствии с требованиями, установленными разделами 4 и 5 приложения № 1 к Правилам регистрации лекарственных средств) невозможно представить (в силу конкретных причин, предусмотренных в разделе 11 приложения № 1 к Правилам регистрации лекарственных средств), могут заявляться на регистрацию в исключительных случаях. Актуальность такой регистрации пересматривается ежегодно для переоценки соотношения «польза – риск». Выполнение любых особых обязанностей, установленных в рамках регистрации в исключительных случаях, направлено на предоставление сведений о безопасном и эффективном применении препарата и, как правило, не приведет к получению полного регистрационного досье в соответствии с требованиями разделов 4 и 5 приложения № 1 к Правилам регистрации лекарственных средств. В тех случаях, когда заявителем предоставлены исчерпывающие данные о безопасности и эффективности лекарственного препарата в обычных условиях применения («полное досье»), и не осталось невыполненных установленных особых обязанностей, может быть осуществлена обычная регистрация.

В регистрационное досье лекарственного препарата зарегистрированного по процедуре исключительных случаев могут быть внесены изменения для добавления нового показания (показаний) к применению лекарственного препарата. В подобных случаях регистрация останется в рамках исключительных случаев.

В рамках условной регистрации могут быть зарегистрированы лекарственные препараты, в отношении которых заявитель может подтвердить положительное соотношение «польза – риск» (например, на основании предшествующего доказательства эффективности этих

лекарственных препаратов, позволяющего спрогнозировать клинический исход, оцениваемый в рамках полной разработки). Такая временная регистрация не может оставаться условной. Она пересматривается один раз в год и может быть продлена, а после предоставления данных, требуемых для подтверждения положительного соотношения «польза – риск» («полное досье»), она становится обычной регистрацией.

Таким образом, существует различие между регистрацией в исключительных обстоятельствах и условной регистрацией. Регистрация в исключительных обстоятельствах не должна осуществляться, если обоснована условная регистрация. Условная регистрация осуществляется при отсутствии исчерпывающих клинических данных, если заявителю вероятно удастся предоставить такие данные в короткие (приемлемые) временные рамки.

Следует отметить, что орфанные лекарственные препараты, подобно остальным лекарственным препаратам, могут заявляться на одобрение в исключительных обстоятельствах только при соблюдении критериев, приведенных в разделе 3 приложения № 25 к Правилам регистрации лекарственных средств. Критерии присвоения статуса орфанного лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена в соответствии с его законодательством не зависят от критериев, рассматриваемых при регистрации в исключительных обстоятельствах, и от критериев, рассматриваемых при условной регистрации.

VIII. Консультирование уполномоченными органами (экспертной организацией) перед подачей заявления на регистрацию

Заявитель при планировании условной регистрации лекарственного препарата вправе запросить консультацию уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена в соответствии с законодательством государства-члена, предусмотренную пунктом 26 Правил регистрации лекарственных средств, либо направить обращение в уполномоченный орган государства-члена о проведении консультации Экспертного комитета по лекарственным средствам для решения вопроса о возможности применения к лекарственному препарату, разрабатываемому для применения в отношении определенного показания, процедуры условной регистрации и выполнения требования, предусмотренного подпунктом «в» подраздела 2 раздела III настоящего Приложения.

Во время проведения консультации заявителя, выполняемой уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства, заявитель обязан представить:

письменный запрос условной регистрации;

полный перечень всех вопросов административного или практического (методического) характера, на которые он желает получить ответы.

Поскольку лекарственные препараты, предназначенные для обеспечения неудовлетворенной медицинской потребности системы здравоохранения, могут одновременно представлять пользу для здоровья населения, связанную с немедленной доступностью такого лекарственного препарата, заявитель вправе запросить комбинацию ускоренной экспертизы лекарственных препаратов и их условную регистрацию. В целях исключения задержек при выполнении в последующем процедуры условной регистрации и (или) ускоренной экспертизы заявитель должен заблаговременно спланировать запрос

консультации уполномоченного органа (экспертной организации)
референтного государства.

Невозможность предоставить исчерпывающие данные о безопасности и эффективности лекарственного препарата необходимо обсудить в процессе разработки лекарственного препарата как можно раньше. Заявитель вправе обратиться за научной консультацией по вопросу ограничений, накладываемых низкой частотой распространенности (болезненности, морбидности) для данного заболевания (состояния) или для получения научной информации о способе сбора исчерпывающих сведений о безопасности и эффективности лекарственного препарата. Научная консультация не может быть выполнена по вопросам, связанным с этическими аспектами сбора сведений о лекарственном препарате.

Запрос заявителя о консультировании перед подачей лекарственного препарата на условную регистрацию должен сопровождаться обоснованиями, соответствующими обоснованиям представленным в разделе 1.8.2.9 модуля 1 регистрационного досье и содержать перечень вопросов для консультирования и (или) перечень необходимых заявителю комментариев уполномоченного органа (экспертной организации) государства-члена.

Консультирование уполномоченного органа (экспертной организации) не является обязательным для заявителя и не влияет на результат экспертизы лекарственного препарата.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 27

к Правилам регистрации и
экспертизы лекарственных средств
для медицинского применения

Процедура рассмотрения заявления об особой значимости лекарственного препарата с целью применения ускоренной экспертизы при его регистрации

1. Введение

В соответствии с подпунктом «в» пункта 120.11 Правил регистрации лекарственных средств ускоренная экспертиза применяется при осуществлении регистрации лекарственных препаратов, представляющих особую значимость для здоровья населения в отношении которых, клинически продемонстрированы значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами оказания медицинской помощи в государствах-членах, определяемых Экспертным комитетом по лекарственным средствам на основании обращения уполномоченного органа государства-члена.

2. Сфера применения

Настоящее приложение определяет порядок рассмотрения уполномоченным органом государства-члена обращения заявителя об особой значимости лекарственного препарата с целью возможности применения ускоренной экспертизы при осуществлении его регистрации (далее – обращение).

3. Порядок рассмотрения обращения об особой значимости лекарственного препарата

3.1. До подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата, представляющего особую значимость для здоровья населения, в отношении которого клинически продемонстрированы значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами оказания медицинской помощи в государстве-члене, заявитель вправе направить в уполномоченный орган государства-члена обращение о применении ускоренной экспертизы при осуществлении его регистрации с приложением обоснования возможности применения указанной процедуры.

3.2. В обращении заявитель указывает:

а) наименование, адрес заявителя и производителя лекарственного препарата, адрес места осуществления производства лекарственного препарата (при наличии нескольких участников процесса его производства необходимо указать каждого участника в соответствии с осуществляемой стадией производства);

б) наименование лекарственного препарата (международное непатентованное, или группировочное, или химическое и торговое наименования);

в) перечень действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, с указанием количества каждого из них;

г) лекарственную форму, дозировку, способы введения и применения, срок годности (срок хранения) лекарственного препарата;

д) фармакотерапевтическую группу, код анатомо-терапевтико-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения;

е) заявляемые показания для применения лекарственного препарата;

ж) информацию о наличии или об отсутствии регистрации данного лекарственного препарата за пределами Союза.

3.3. В обосновании должна содержаться информация, подтверждающая, что лекарственный препарат, представляет особую значимость для здоровья населения, в отношении которого клинически продемонстрированы значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами оказания медицинской помощи в государствах-членах, информация об объеме проведенных доклинических исследований лекарственного препарата, информацию об объеме проведенных клинических исследований лекарственного препарата.

3.4. В течение 30 рабочих дней со дня поступления в уполномоченный орган государства-члена обращения с обоснованием уполномоченный орган государства-члена проводит оценку представленных документов, направляет их для рассмотрения в Экспертный комитет по лекарственным средствам или отклоняет обращение, в случае если рассматриваемый лекарственный препарат не представляет особую значимость для здоровья населения и в отношении него клинически не продемонстрированы значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами оказания медицинской помощи в государстве-члене, и информирует об этом заявителя.

3.5. Экспертный комитет по лекарственным средствам рассматривает обращение уполномоченного органа государства-члена и поступившие документы заявителя о возможности применения ускоренной экспертизы лекарственного препарата, представляющего особую значимость для здоровья населения, в отношении которого клинически продемонстрированы значимые терапевтические

преимущества по сравнению с существующими методами оказания медицинской помощи в государствах-членах.

3.6. Экспертный комитет по лекарственным средствам рассматривает на заседании обращение уполномоченного органа государства-члена и поступившие документы заявителя.

3.7. По результатам рассмотрения обращения уполномоченного органа государства-члена Экспертный комитет по лекарственным средствам направляет рекомендации о возможности или невозможности применения ускоренной экспертизы в отношении рассматриваемого лекарственного препарата в адрес обратившегося уполномоченного органа.

3.8. В течение 10 рабочих дней со дня поступления рекомендаций Экспертного комитета по лекарственным средствам уполномоченный орган государства-члена информирует заявителя о возможности или невозможности применения ускоренной экспертизы при осуществлении регистрации рассматриваемого лекарственного препарата.»
