

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5

к Правилам регистрации и экспертизы
лекарственных средств для
медицинского применения

СТРУКТУРА

**общего технического документа для регистрации лекарственных
препаратов медицинского назначения**

I. ЦЕЛЬ

Настоящее приложение представляет собой согласованный государствами – членами Евразийского экономического союза (далее – государства-члены) общий формат представления должным образом структурированного Общего технического документа регистрационных досье, подаваемых уполномоченным органам государств-членов. Общий формат технической документации существенно сокращает время и ресурсы, затрачиваемые на составление регистрационных досье на лекарственные препараты для медицинского применения, и облегчает электронную подачу документов. При стандартизации общих элементов документации упрощается регуляторная экспертиза и взаимодействие с заявителем. Кроме того, облегчается обмен регуляторной информацией между уполномоченными органами.

II. СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ

В настоящем приложении рассматривается главным образом организация сведений, подлежащих подаче в составе регистрационных досье на новые лекарственные препараты (включая биотехнологические лекарственные препараты).

В приложении отсутствуют разъяснения, результаты каких исследований необходимо представить. Оно лишь указывает на надлежащий формат представления полученных данных. Заявители не вправе изменять принципиальную организацию общего технического документа, описанную в настоящем приложении. Однако в доклинических и клинических резюме заявители вправе изменить отдельные форматы, если того требует оптимальное представление технических сведений в целях содействия пониманию и оценке результатов.

III. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

В целях содействия эксперту в экспертизе основных данных и помощи ему в быстрой ориентации в содержимом регистрационного досье на протяжении всего общего технического документа представление сведений должно быть недвусмысленным и прозрачным. Границы текста и таблиц должны позволять напечатать документ бумаге формата А4. Левая граница должна быть достаточно большой, чтобы не повредить сведения при их прошивании (например, граница 3 см, правая – 1,5 см, верхняя и нижняя 2 см). Стиль и кегль шрифта текста и таблиц должны быть достаточно большими, обеспечивая удобочитаемость, даже после ксерокопирования. Для повествовательного текста рекомендуется использовать шрифт Times New Roman, 12 пунктов. Каждая страница должна быть пронумерована в соответствии с разъяснительным документом (см. Дополнение к настоящему Приложению). Сокращения и аббревиатуры следует расшифровывать при их первом упоминании в каждом модуле. Ссылки следует составлять в соответствии с действующей редакцией Единых требований к рукописям,

представляемым в биомедицинские журналы, Международного комитета редакторов медицинских журналов (МКРМЖ)¹.

IV. ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА

Общий технический документ состоит из пяти модулей. Модуль 1 специфичен для государств-членов. Модули 2, 3, 4 и 5 общие для всех регионов. Соответствие настоящему Приложению должно обеспечивать представление этих четырех модулей в приемлемом для уполномоченных органов государств-членов формате.

Модуль 1. Административные сведения и информация о назначении.

Данный модуль должен содержать документы, специфичные для государств-членов, например, формы заявлений или предлагаемую информацию о применении в государствах-членах. Содержание и формат этого модуля описан в Приложении 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.

Модуль 2. Резюме общего технического документа.

Модуль 2 должен начинаться с общего введения к лекарственному препарату, включая фармакологический класс, механизм действия и предполагаемое клиническое применение. Введение, в целом, не должно превышать одну страницу.

Модуль 2 должен содержать 7 разделов в следующем порядке:

- Содержание ОТД
- Введение к ОТД
- Сводное резюме по качеству
- Доклинический обзор

¹ Первая редакция Единых требований к рукописям, подаваемым в биомедицинские журналы, была утверждена Ванкуверской группой и опубликована в 1979 г.

- Клинический обзор
- Доклинические повествовательные и табличные резюме
- Клинический обзор

Организация этих резюме описана в Приложении 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.

Модуль 3. Качество.

Сведения о качестве необходимо представить в структурированном формате в соответствии с Приложением 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.

Модуль 4. Отчеты о доклинических исследованиях.

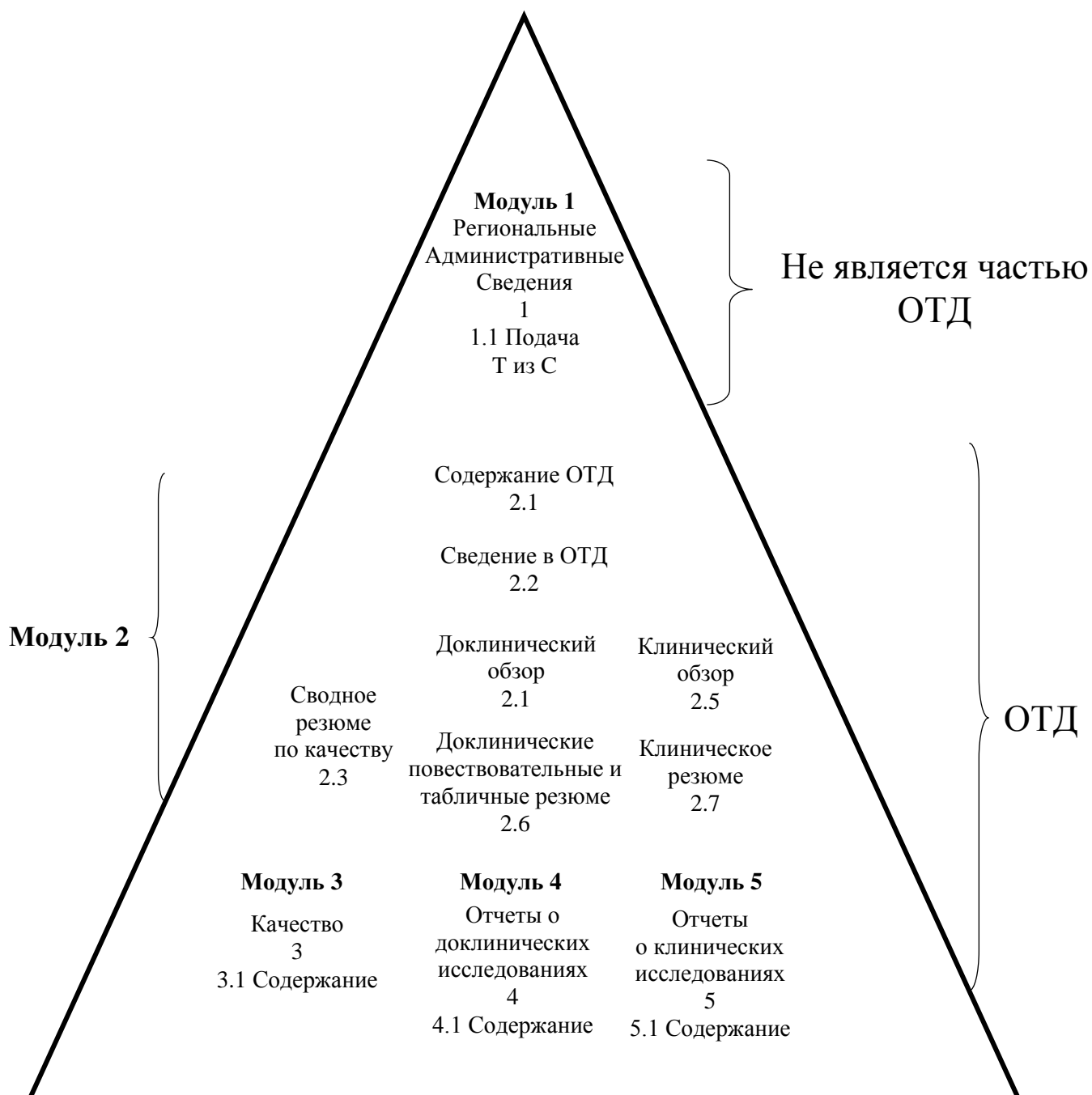
Отчеты о доклинических исследованиях необходимо представить в порядке, описанном Приложении 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.

Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях.

Отчеты об исследованиях у человека и связанные сведения необходимо представить в порядке, описанном в Приложении 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.

Далее представлена общая организация общего технического документа (ОТД).

V. СХЕМАТИЧЕСКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОТД



VI. ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Модуль 1. Административные сведения и информация о назначении

- 1.1 Содержание досье, включая Модуль 1
- 1.2 Документы, специфичные для каждого региона (например, формы заявлений, информация о назначении препарата)

Модуль 2. Резюме общего технического документа

- 2.1 Сводное содержание ОТД (Модули 2–5)
- 2.2 Введение
- 2.3 Сводное резюме по качеству
- 2.4 Доклинический обзор
- 2.5 Клинический обзор
- 2.6 Повествовательные и табличные доклинические резюме
 - Фармакология
 - Фармакокинетика
 - Токсикология
- 2.7 Клиническое резюме
 - Резюме биофармацевтических исследований и соответствующих аналитических методов
 - Резюме исследований клинической фармакологии
 - Резюме клинической эффективности
 - Резюме клинической безопасности
 - Синопсисы отдельных исследований

Модуль 3. Качество

- 3.1 Содержание модуля 3
- 3.2 Основные данные
- 3.3 Ссылки на литературу

Модуль 4. Отчеты о доклинических исследованиях

- 4.1 Содержание модуля 4
- 4.2 Отчеты об исследованиях
- 4.3 Ссылки на литературу

Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях

- 5.1 Содержание модуля 5
- 5.2 Табличный перечень всех клинических исследований
- 5.3 Отчеты о клинических исследованиях
- 5.4 Ссылки на литературу

VII. ДОПОЛНЕНИЕ — РАЗЪЯСНИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ

Определение документа

При подаче бумажных документов под документом понимается множество страниц, нумерованных последовательно и отделенных от других документов разделителем (см. раздел нумерация и разделение документов настоящего Дополнения). Документ можно приравнять к файлу при электронной подаче. Детализация при бумажной и электронной подаче документов должна быть одинаковой, однако при обновлении бумажного досье до электронного могут потребоваться определенные изменения в детализации в связи непрерывным управлением жизненным циклом. При электронной подаче документов новый файл начинается в том же самом месте, в котором документы отделены разделителями в бумажном досье.

При определении уместности одного или нескольких документов или файлов, необходимо учитывать, что при выборе какого-либо из подходов его необходимо придерживаться на протяжении всего жизненного цикла досье, поскольку при изменении сведений документы/файлы необходимо заменять целиком.

Представленные ниже таблицы описывают уровни иерархии ОТД/эОТД, на которых следует располагать документы/файлы, а также необходимость одного или нескольких документов в каждом месте. Описаны все разделы ОТД/эОТД, однако для отдельных досье могут быть применимы не все разделы.

МОДУЛЬ 2

Модуль 2	2.1			
	2.2	Введение		
	2.3 Примечание 1	2.3.S Примечание 2	2.3.S.1	
			2.3.S.2	
			2.3.S.3	
			2.3.S.4	
			2.3.S.5	
			2.3.S.6	
			2.3.S.7	
		2.3.P Примечание 3	2.3.P.1	
			2.3.P.2	
			2.3.P.3	
			2.3.P.4	
			2.3.P.5	
			2.3.P.6	
			2.3.P.7	
			2.3.P.8	
	2.3.A	2.3.A.1		
		2.3.A.2		
		2.3.A.3		
		2.3.R		
	2.4			
	2.5			
	2.6	2.6.1		
		2.6.2		
		2.6.3		
		2.6.4		
2.6.5				
2.6.6				
2.6.7				
2.7	2.7.1			
	2.7.2			
	2.7.3 Примечание 4			
	2.7.4			
	2.7.5			
	2.7.6			

Условные обозначения:

Представлять документы на этом уровне не допускается

Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в эОТД оно не предусмотрено

На этом уровне допускается представить один документ

Примечание 1: факультативность детализации сводного резюме по качеству предусмотрена с целью адаптации под различную степень

сложности препаратов. Заявитель вправе выбрать уровень составления СРК.

Примечание 2: для каждой фармацевтической субстанции необходимо представить отдельный документ.

Примечание 3: если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителем(ями) для восстановления, сведения о растворителе(ях) необходимо представить в отдельной части документа «Р».

Примечание 4: по каждому показанию к применению необходимо представить отдельный документ, однако близкие показания к применению допускается представить в одном документе.

МОДУЛЬ 3

Модуль 3 Примечание 1	3.1			
	3.2	3.2.S Примечание 2	3.2.S.1	3.2.S.1.1
				3.2.S.1.2
				3.2.S.1.3
			3.2.S.2	3.2.S.2.1
				3.2.S.2.2
				3.2.S.2.3
				3.2.S.2.4
				3.2.S.2.5
				3.2.S.2.6
			3.2.S.3	3.2.S.3.1
				3.2.S.3.2
			3.2.S.4	3.2.S.4.1
				3.2.S.4.2
				3.2.S.4.3
		3.2.S.4.4		
		3.2.S.4.5		
		3.2.S.5		
		3.2.S.6		
		3.2.S.7	3.2.S.7.1	
			3.2.S.7.2	
			3.2.S.7.3	
		3.2.P Примечание 3	3.2.P.1	
			3.2.P.2	3.2.P.2.1 Примечание 4
				3.2.P.2.2 Примечание 4
				3.2.P.2.3
				3.2.P.2.4
	3.2.P.2.5			
	3.2.P.2.6			
	3.2.P.3		3.2.P.3.1	
			3.2.P.3.2	
3.2.P.3.3				
3.2.P.3.4				
3.2.P.3.5				
3.2.P.4	3.2.P.4.1			
	3.2.P.4.2			
	3.2.P.4.3			
	3.2.P.4.4			
	3.2.P.4.5			
	3.2.P.4.6			
3.2.P.5	3.2.P.5.1			
	3.2.P.5.2			
	3.2.P.5.3			
	3.2.P.5.4			
	3.2.P.5.5			
	3.2.P.5.6			

			3.2.P.6	
			3.2.P.7	
			3.2.P.8	3.2.P.8.1
				3.2.P.8.2
		3.2.P.8.3		
		3.2.A	3.2.A.1	
			3.2.A.2	
			3.2.A.3	
		3.2.R	Примечание 5	
		3.3	По одному файлу на источник Примечание 6	

Условные обозначения:
Представлять документы на этом уровне не допускается
Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в эОТД оно не предусмотрено
На этом уровне допускается представить один или несколько документов

Примечание 1: при выборе степени детализации в данном Модуле заявителю следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла препарата требуется замена документов/файлов в ОТД и эОТД целиком.

Примечание 2: если лекарственный препарат содержит несколько фармацевтических субстанций, то сведения, требуемые для раздела «S», следует представить в полном объеме для каждой фармацевтической субстанции.

Примечание 3: если лекарственный препарат поставляется вместе с растворителем(ями) для восстановления, сведения о растворителе(ях) необходимо представлять в отдельном разделе «P» согласно обстоятельствам.

Примечание 4: маловероятно, чтобы нижний уровень заголовков, включенных в ОТД-К в этом месте, будет представлен отдельными документами или файлами.

Примечание 5: см. региональные руководства.

Примечание 6: список литературы необходимо включить в содержание.

МОДУЛЬ 4

Модуль 4	4.1					
	4.2	4.2.1	4.2.1.1	Исследования Примечание 1		
			4.2.1.2	Исследования Примечание 1		
			4.2.1.3	Исследования Примечание 1		
			4.2.1.4	Исследования Примечание 1		
		4.2.2	4.2.2.1	Исследования Примечание 1		
			4.2.2.2	Исследования Примечание 1		
			4.2.2.3	Исследования Примечание 1		
			4.2.2.4	Исследования Примечание 1		
			4.2.2.5	Исследования Примечание 1		
			4.2.2.6	Исследования Примечание 1		
			4.2.2.7	Исследования Примечание 1		
		4.2.3	4.2.3.1	Исследования Примечание 1		
			4.2.3.2	Исследования Примечание 1		
			4.2.3.3	4.2.3.3.1		Исследования Примечание 1
				4.2.3.3.2		Исследования Примечание 1
			4.2.3.4	4.2.3.4.1		Исследования Примечание 1
				4.2.3.4.2		Исследования Примечание 1
				4.2.3.4.3		Исследования Примечание 1
			4.2.3.5	4.2.3.5.1		Исследования Примечание 1
				4.2.3.5.2		Исследования Примечание 1
				4.2.3.5.3		Исследования Примечание 1
				4.2.3.5.4		Исследования Примечание 1
			4.2.3.6	Исследования Примечание 1		
			4.2.3.7	4.2.3.7.1		Исследования Примечание 1

				4.2.3.7.2	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.3	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.4	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.5	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.6	Исследования Примечание 1
				4.2.3.7.7	Исследования Примечание 1
4.3	По одному файлу на источник Примечание 2				

Условные обозначения:
Представлять документы на этом уровне не допускается
Содержание требуется лишь для бумажной версии ОТД, в зОТД оно не предусмотрено
На этом уровне допускается представить один или несколько документов

Примечание 1: для каждого отчета, включенного в Модуль 4, как правило, необходимо представить один документ. Однако, если отчет об исследовании большой (например, исследование канцерогенности), заявитель вправе подать отчет в виде нескольких документов. В этом случае повествовательная часть отчета должна быть представлена одним документом, а приложения — одним или несколькими документам. При выборе степени детализации этих отчетов заявителю следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла лекарственного препарата требуется замена документов/файлов целиком.

Примечание 2: список литературы необходимо включить в содержание.

МОДУЛЬ 5

Модуль 5	5.1					
	5.2					
	5.3	5.3.1	5.3.1.1	Исследования	Примечание 1	
			5.3.1.2	Исследования	Примечание 1	
			5.3.1.3	Исследования	Примечание 1	
			5.3.1.4	Исследования	Примечание 1	
		5.3.2	5.3.2.1	Исследования	Примечание 1	
			5.3.2.2	Исследования	Примечание 1	
			5.3.2.3	Исследования	Примечание 1	
		5.3.3	5.3.3.1	Исследования	Примечание 1	
			5.3.3.2	Исследования	Примечание 1	
			5.3.3.3	Исследования	Примечание 1	
			5.3.3.4	Исследования	Примечание 1	
			5.3.3.5	Исследования	Примечание 1	
		5.3.4	5.3.4.1	Исследования	Примечание 1	
			5.3.4.2	Исследования	Примечание 1	
		5.3.5	Примечание 2	5.3.5.1	Исследования	Примечание 1
				5.3.5.2	Исследования	Примечание 1
				5.3.5.3	Исследования	Примечание 1
				5.3.5.4	Исследования	Примечание 1
		5.3.6				
	5.3.7		Исследования	Примечание 1		
	5.4	По одному файлу на источник				
		Примечание 3				

Условные обозначения:

Представлять документы на этом уровне не допускается

Оглавление требуется только для СТД на бумажном носителе; для eСТД этот элемент не нужен

На этом уровне допускается представить один документ

На этом уровне допускается представить один или несколько документов

Примечание 1: заявители должны, как правило, представлять отчеты об исследованиях в виде нескольких документов (синопсис, основное тело отчета об исследовании и необходимые приложения). Приложения необходимо организовать в соответствии с Приложением 1 к Правилам надлежащей клинической практики Союза, в котором описывается содержание и формат отчета о клиническом исследовании. При выборе степени детализации этих отчетов заявителю следует учесть, что при

изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла препарата требуется замена документов/файлов целиком.

Примечание 2: если в регистрационное досье включено несколько показаний к применению, данный раздел дублируют для каждого показания.

Примечание 3: список литературы необходимо включить в содержание.

VIII. НУМЕРАЦИЯ И РАЗДЕЛЕНИЕ ДОКУМЕНТА

Каждый документ следует пронумеровать, начиная с первой страницы, за исключением отдельных литературных ссылок, для которых достаточно фактическая нумерация страниц в журнале. Заявители не обязаны указывать номера страниц в виде «1 из n», где n — общее количество страниц.

Кроме того, все страницы документа должны включать уникальный верхний или нижний колонтитул, кратко отражающий содержимое документа. При подаче документов на бумажном носителе на разделителе следует указывать тот же идентификатор, который предшествует документу, чтобы облегчить его нахождение в досье. Допускается использовать сокращение полного номера раздела и названия документа.

Если раздел содержит несколько документов, для такого раздела допускается предусмотреть отдельное содержание — с целью указания хронологии и названий документов, которые в нем содержатся, например:

- Разделитель с «3.2.S.4.2 Аналитические методики»
 - Содержание: названия методики А, методики В, методики С
- Разделитель с «3.2.S.4.2 «Методика А»»;
 - Методика А (т.е. документ, страниц 1–n)
- Разделитель с «3.2.S.4.2 «Методика В»»;
 - Методика В (т.е. документ, страниц 1–n)
- Разделитель с «3.2.S.4.2 «Методика С»»;
 - Методика С (т.е. документ, страниц 1–n)

Если раздел содержит лишь один документ (например, 3.2.S.1.1 Номенклатура), документу должен предшествовать только разделитель «3.2.S.1.1 Номенклатура».

НУМЕРАЦИЯ РАЗДЕЛОВ В ДОКУМЕНТЕ

Во избежание подзаголовков 5-го, 6-го и т.д. уровня (например, 2.6.6.3.2.1) в документе заявитель может воспользоваться сокращенным

номером. В этом случае в верхнем или нижнем колонтитуле документа необходимо указать номер и название документа (например, 2.6.6 Повествовательное резюме по токсикологии) с последующим указанием номера раздела внутри документа, например, 1, 1.1, 2, 3, 3.1, 3.2 и т.д. Также допустимо использовать полный номер (например, 2.6.6.3.2.1).

ФОРМАТИРОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ

Модуль 2

Содержание раздела 2.1 ОТД необходимо детализировать до третьего (например, 2.3.S) или четвертого (например, 2.3.S.1) уровня, в зависимости от того, какой документ включен в Сводное резюме по качеству (см. определение документа в Модуле 2).

Модуль 3

Содержание раздела 3.1 должно включать номера разделов верхнего порядка, соответствующие им заголовки разделов и номер тома в порядке их следования в досье. Это содержание будет использоваться для указания содержания Модуля 3 в соответствии с Приложением 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Его следует детализировать лишь до пятого уровня (например, 3.2.P.2.1). Следует отметить, что Приложением 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза предусмотрены дополнительные подразделы и подзаголовки, ниже этого уровня (например, 3.2.P.2), поэтому этот формат следует использовать во всем досье, даже несмотря на невключение в раздел 3.1 Содержание. Содержание нижнего уровня, описанное в разделе «Нумерация и разделение документа», включать в раздел 3.1 Содержание не следует.

По усмотрению заявителя, в целях указания хронологии и нумерации сверх обозначенной в Приложении 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, для определенного раздела, содержащего множество документов, можно составить содержание; его следует приводить лишь в пределах документа, а не в виде отдельного документа или нового подзаголовка. В этом случае для такого документа можно предусмотреть отдельное содержание для указания хронологии и названия подразделов, которые он содержит. Включать эти документы и подразделы в раздел 3.1 Содержание не следует.

Более того, в этот формат не следует включать дополнительные вложения или приложения, однако они допустимы в виде отдельного документа в разделе, допускающем представление нескольких документов. В этом случае следует дать ссылку на соответствующий раздел приобщаемого или прикладываемого документа. При желании приобщить или приложить дополнительные сведения к разделу, которые состоят лишь из одного документа, такие сведения следует включить в этот документ.

Все названия вхождений содержания должны либо соответствовать названиям заголовков и номерам разделов согласно Приложению 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза или идентификаторам разделителей (только при подаче досье на бумажном носителе), предпочтительно по их полному названию, которые должны позволять с легкостью идентифицировать любые сокращенные названия, которые могут использоваться в соответствующем разделителе. В содержании не следует указывать номера страниц.

Литературные ссылки в содержании должны относиться лишь к этому разделу.

Модуль 4

В целях идентификации всех важных компонентов досье (например, 4.2.3.5.1 Фертильность и раннее эмбриональное развитие) содержание Модуля 4 должно включать все числовые элементы, перечисленные в Приложении 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза; его необходимо детализировать, по меньшей мере, до уровня отчета об исследовании. Таким образом, в содержании необходимо отразить каждый отчет об исследовании. Разделы отчета об исследовании допускается указывать в содержании Модуля 4 досье или только в содержании отдельного отчета об исследовании.

Иллюстрация части содержания Модуля 4

4.2.3.2 Токсичность при многократном введении

Исследование aa-aaa: 30-дневное исследование токсичности при многократном введении Препарата С крысам

Исследование bb-bbb: 6-месячное исследование токсичности при многократном введении Препарата С крысам

Исследование cc-ccc: 30-дневное исследование токсичности при многократном введении Препарата С собакам

Исследование dd-ddd: 6-месячное исследование токсичности при многократном введении Препарата С собакам

4.2.3.3 Генотоксичность

4.2.3.3.1 *In vitro*

Исследование ee-eee: тест Эймса с Препаратом С

и т.д.

Модуль 5

В целях идентификации всех важных компонентов досье (например, 5.3.5.1.1 Плацебо-контролируемые исследования) содержание Модуля 5 должно включать все числовые элементы, перечисленные в Приложении 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза; его необходимо детализировать, по меньшей мере, до уровня отчета о клиническом исследовании. Таким образом, в содержании необходимо отразить каждый отчет о клиническом исследовании. Разделы отчета о клиническом исследовании (см. Приложение 1 к Правилам надлежащей клинической практики Союза) допускается указывать в содержании Модуля 5 досье или только в содержании отдельного отчета о клиническом исследовании.

Иллюстрация части содержания Модуля 5.

5.3.5 Показание Z – Отчеты об исследованиях эффективности и безопасности.

5.3.5.1 Показание Z – Отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению.

5.3.5.1.1 Показание Z – Плацебо-контролируемые исследования.

Исследование xx-xxx: Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Препарата А при Показании Z.

Исследование yy-yyy: Двойное слепое.

5.3.5.1.2 Показание Z – Исследования с активным контролем.

Исследование zz-zzz: Двойное слепое, активно-контролируемое исследование Препарата А в сравнении с Препаратом С при Показании Z.

5.3.5 Показание Q – Отчеты об исследования эффективности и безопасности.

5.3.5.1 Показание Q – Отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящихся к заявленному показанию к применению.

и т.д.