

## ПРИЛОЖЕНИЕ № 14

к Правилам регистрации и экспертизы  
лекарственных средств для медицинского  
применения

### УКАЗАНИЯ

**по составлению экспертного отчета по критической оценке  
аспектов качества лекарственного препарата**

#### ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ

При работе над отчетом необходимо учитывать следующие аспекты:

Отчет должен быть в достаточной степени детализирован для возможности проведения его повторной оценки другими экспертами уполномоченных органов и организаций государств-членов Союза.

В отчете должны быть описаны наиболее характерные аспекты качества, особенно касающиеся недостатков, а также поставлены обоснованные замечания, которые предъявляются заявителю. Данные замечания должны быть также перечислены в модуле сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности».

Для правильного представления источников информации, указанных в отчете, (включая специфические разделы досье – общее описание, сводная информация, отчеты об исследованиях) необходимо использовать перекрестные ссылки на документы досье, ссылки на литературу и другие источники.

В отчете также должны быть особым образом подчеркнуты те данные, которые необходимо включить в общую характеристику лекарственного препарата (далее – ОХЛП).

По возможности, представление информации должно быть выполнено в виде таблиц, графиков и рисунков; примеры которых даны в приложении 6 к настоящим Правилам регистрации и должны использоваться при необходимости. В отчет об оценке допускается включение таблиц из досье препарата. При этом следует приводить соответствующие ссылки. Для упрощения восприятия материала могут быть в ограниченном количестве включены такие данные заявителя, как блок-схемы, спецификации и т.д.

В шаблон отчета приложения 6 к настоящим Правилам добавлено несколько отдельных страниц, предназначенных для списка сокращений и списка литературы; эти страницы следует заполнить при необходимости.

В качестве шрифта основного текста рекомендуется использовать гарнитуру Times New Roman, кегль не менее 11 пт. В случае, если объем отчета превышает 7 листов следует сделать оглавление для облегчения ориентирования в тексте экспертного отчета.

## **КРИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ЭКСПЕРТИЗА КАЧЕСТВА**

### **ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Приведенная ниже структура отчета о критической оценке качества, в основном, соответствует структуре регистрационного досье, кроме некоторых предварительных разделов, например, раздела «Введение», для представления ознакомительной информации о продукте.

Хотя данное руководство подходит как для новых, так и известных химических активных субстанций и биотехнологических/биологических продуктов, в некоторых случаях приведены конкретные

дополнительные указания либо для новых химических субстанций, либо биотехнологических/биологических продуктов.

Следует также ознакомиться с рекомендациями по составлению регистрационного досье для заявителя – не столько для применения данных инструкций в настоящем документе, сколько для того, чтобы обратить внимание экспертов на некоторые дополнительные аспекты, специально не описанные в регистрационном досье. Необходимо обратить внимание на то, что для простоты, в структуре отчета, приведенного ниже, приводятся только «основные» заголовки регистрационного досье. Эксперты могут добавить некоторые заголовки, в зависимости от особенностей продукта.

Ссылки на информацию, являющуюся конфиденциальной и не предназначенную для сведения заявителя (например, ссылки на отчет об оценке другого лекарственного препарата), должны быть четко отмечены как «Конфиденциальная информация» и выделены желтым фоном. Эти разделы должны быть изъяты из отчета перед его отправкой заявителю.

Настоящий отчет о критической оценке качества должен представлять собой самостоятельный документ, что может быть достигнуто следующими способами:

- 1) представлением или копированием данных, взятых из досье заявителя, с последующей собственной критической оценкой этих данных экспертом, в частности, в отношении вопросов безопасности/эффективности, и акцентированием внимания на соответствии требованиям определенных руководящих документов. В таких случаях, во избежание путаницы комментарии вводятся под соответствующим заголовком «Комментарии эксперта».

2) изложением в отчете, в основном, собственных взглядов эксперта со ссылками на данные заявителя и/или Общее резюме по качеству. В этом случае заключение эксперта подлежит прочтению вместе с приложенным Общим резюме по качеству. При этом необходимость в дополнительных заголовках для комментариев эксперта отсутствует.

Эксперт также может пользоваться подходящими руководствами и рекомендациями при составлении заключения

Эксперт, как правило, должен соотнести вопросы качества с эффективностью и безопасностью рассматриваемого лекарственного препарата. Также следует осветить вопросы, возникшие по результатам научной оценки (описанной ниже) и касающиеся информации о препарате (замечания в отношении ОХЛП, маркировки и инструкции по медицинскому применению (листок-вкладыш)).

При подаче заявки на регистрацию биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата, необходимо представить развернутую сопоставительную оценку для подтверждения того, что биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат и уже зарегистрированные в Союзе референтные препараты имеют сходные характеристики в отношении качества, безопасности и эффективности.

Подробная информация о дозировке, лекарственной форме препарата сравнения (название), держателе регистрационного удостоверения, дате выдачи регистрационного удостоверения должна быть проверена на этапе валидации (оценки комплектности) регистрационного досье. В дополнение к данной информации, экспертом подтверждаются номера серий и сведения о стране происхождения серий лекарственного препарата, используемых при сопоставительной оценке (характеристик качества, данных

доклинических и клинических исследований) с последующим представлением в табличной форме в разделе, касающемся качества препарата (Стандартные образцы и материалы, Приложение 4 к Правилам регистрации, ОТД модуль 3.2.Р.6).

При экспертизе регистрационных досье на биоаналогичные (биоподобные) лекарственные препараты следует руководствоваться требованиями, изложенными, в руководствах Союза и подходящих национальных руководствах государств-членов Союза. Помимо указанных, в случае приемлемости, могут быть применимы иные подходящие руководства по биотехнологическим лекарственным препаратам.

Результаты сравнительной оценки характеристик биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата являются дополнительным элементом к регистрационному досье в формате ОТД. Заявители должны, в случае приемлемости, предоставить отдельные разделы, содержащие сравнительные данные для облегчения оценки. При этом на основе заключения в модуле сводного экспертного отчета «Оценка безопасности, качества, эффективности» должно быть определено, была ли подтверждена сопоставимость как для активной фармацевтической субстанции, так и лекарственного препарата.

### **1. Запрос на проведение инспекции фармацевтического производства до выдачи регистрационного удостоверения**

Запросы на инспектирование производственного участка, в случае, если он уже проходил его, являются нечастыми. Тем не менее, при возникновении вопросов по качеству, требующих проведения инспекции производства, на этапе оценки регистрационного досье соответствующий уполномоченный орган должен быть уведомлен в

максимально короткие сроки. Поскольку для организации инспектирования требуется время, такое действие необходимо предпринять до выдачи регистрационного удостоверения. Соответствующий уполномоченный орган должен быть уведомлен, по возможности, до подготовки отчета о критической оценке регистрационного досье, причем данный запрос должен быть в последующем указан в соответствующей части отчета. Следует отметить, что запросы могут выноситься по результатам экспертизы любых разделов модулей регистрационного досье, касающихся аспектов качества. Основания для запроса должны быть кратко описаны **как в отношении проверки общего соответствия правилам надлежащей производственной практики и/или инспекций для оценки производственного процесса так и качества конкретного продукта** в соответствующем разделе и более подробно в соответствующем разделе отчета ниже, например, S.2; P.3:

- Производство активной фармацевтической субстанции:

Производство активных фармацевтических субстанций, используемых в производстве лекарственных препаратов, должны соответствовать требованиям Надлежащей производственной практики Союза. Обеспечение соблюдения правил надлежащей производственной практики производителями активных фармацевтических субстанций является обязанностью держателей лицензии на фармацевтическое производство, использующих активные фармацевтические субстанции в качестве исходного сырья. При возникновении у эксперта вопросов, связанных с обоснованными сомнениями в качестве активной фармацевтической субстанции, допускается запрос на проведение

инспекции производственной площадки данной активной фармацевтической субстанции.

Инспекции иницируются автоматически в случае биологических субстанций или при наличии стадии стерилизации в производстве стерильной активной фармацевтической субстанции, когда нет никаких доказательств того, что площадка, проходила плановые инспекции уполномоченным органом.

- Производство лекарственного препарата

Производственная площадка является территориально обособленным комплексом производителя лекарственных средств, предназначенным для выполнения всего процесса производства лекарственных средств или его определенной стадии, включая промежуточные стадии и контроль качества. При возникновении у эксперта вопросов, связанных с обоснованными сомнениями в качестве лекарственного препарата, допускается запрос на проведение инспекции производственной площадки данного препарата.

#### ИСПЫТАНИЯ:

В случае, если эксперт принимает решение о необходимости проведения лабораторных исследований он должен определить тип исследуемых образцов (активная фармацевтическая субстанция, нерасфасованный лекарственный препарат, лекарственный препарат), перечислить испытания, необходимые для выполнения; количество образцов; количество серий; выбирает лабораторию(и) для проведения указанных испытаний.

## 2. Введение

Общие сведения о лекарственном препарате.

- Краткое описание типа лекарственного препарата (активная фармацевтическая субстанция (например, новое химическое соединение, известное химическое соединение, биотехнологическая/биологическая субстанция), радиофармацевтический препарат, растительный лекарственный препарат), лекарственная форма, упаковка). Следует особо отметить, если данный лекарственный препарат предназначен для применения у детей.
- Указание статуса орфанного лекарственного препарата (ОЛП), в случае применимости.
- Показания, целевая группа населения, режим дозирования (с учетом способности лекарственного препарата обеспечивать требуемый режим дозирования, например, делимых таблеток), путь введения (при особенностях пути введения – устройство для введения).
- Сведения о взаимосвязи между данным лекарственным веществом и другими веществами того же терапевтического класса.
- Приготовление лекарственного препарата перед применением (например, радиофармацевтический препарат, лиофилизат).
- Другие особенности лекарственного препарата, например, системы доставки или введения, устройства для применения и т.д.
- Связанные или взаимозависимые заявки (например, действующее вещество, образующееся из пролекарства, лекарственный препарат, предназначенный для расширения линейки ассортимента).

Информация, представленная ниже, предназначена для составления резюме основных критических особенностей лекарственного препарата. Объем представленной информации зависит



от свойств конкретного препарата. Следует также привести резюме по результатам клинического применения.

Наименование:	
Лекарственная форма и дозировка (концентрация):	
Процедура регистрации:	
Терапевтический класс или показание:	
Предлагаемый диапазон доз:	

### **3. Активная фармацевтическая субстанция (АФС, Модуль 3.2.S)**

Следует сделать указание, что информация об активной фармацевтической субстанции содержится в закрытой части мастер-файла активной фармацевтической субстанции (МФАФС). Результаты экспертизы закрытого раздела подлежат отражению в отдельном экспертном отчете вместе с отдельным перечнем замечаний в виде дополнения к настоящему экспертному отчету (см. Приложение 8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза). Требования в отношении МФАФС не распространяются на биологические лекарственные препараты.

#### **3.1. Общая информация относительно исходных материалов и сырья (Модуль 3.2.S.1)**

Под данным заголовком отражают сведения, указанные в следующих разделах:

##### **S.1.1 Информация о названии АФС**

Указывают химическое название (если это применимо). Подтверждают, имеет ли препарат рекомендованное международное

непатентованное название, предложенное международное непатентованное название, общепринятое название и т.д.

### S.1.2 Структура АФС

Приводят сведения о структуре активного вещества и соединениях, имеющих аналогичные характеристики или структуру.

### S.1.3 Общие свойства АФС

Указывают (если это применимо) свойства, значимые для клинической практики, выразив их через такие характеристики, как рКа, растворимость, полиморфизм, изомерия, распределение частиц по размерам и т.д.

Для биотехнологических/биологических субстанций в пункт S.1 следует включить описание активного вещества. Необходимо привести название и описание молекулы. Описание должно включать в себя такие свойства, как гликозилирование/посттрансляционные модификации, модификации структуры (аминокислотная замена, ПЭГ-илирование), размер молекулы. Если приемлемо, следует привести информацию о вторичной и третичной структуре. Выделяют и рассматривают элементы структуры, важные для механизма действия.

Следует определить вопросы, не отраженные в досье должным образом и подлежащие рассмотрению в Перечне замечаний (со ссылкой на номер вопроса, при необходимости). Определяют критические замечания.

#### Примечания:

– Следует отметить, представлены ли Сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи (СЕР), или МФАФС, или полная информация об активной фармацевтической субстанции.

– При использовании МФАФС следует указать, что результаты его экспертизы представляются в отдельном экспертном отчете по

критической оценке МФАФС с конфиденциальным приложением в отношении закрытой части документа.

– При наличии в досье сведений по нескольким МФАФС по каждому МФАФС представляется отдельный отчет.

– В отношении рассматриваемого лекарственного препарата необходимо привести сведения о разрешении на доступ к конфиденциальной информации.

– При использовании СЕР и МФАФС необходимо заполнить только разделы отчета 3.4 «Контроль качества активной фармацевтической субстанции» и 3.5 «Стандартные образцы или материалы», связанные с производством лекарственного препарата, если заявитель не предоставил дополнительные данные, а именно, в соответствии с разделом 3.2.S.7 данные о стабильности для подтверждения более длительного периода повторного испытания.

– Вопросы по закрытой части отчетов МФАФС направляются не заявителю, а только соответствующему производителю активной фармацевтической субстанции/держателю МФАФС.

– При использовании СЕР и МФАФС следует уточнить источник (заявитель, или держатель МФАФС, или держатель СЕР) и уровень детализации сведений для составления отчета о критической оценке.

– Оценка качества активной фармацевтической субстанции в настоящем отчете должна также отражать дополнительную информацию, представленную заявителем, которая не включена в открытую часть документа, представляемого держателем МФАФС. Если заявителем представляется полная информация об активной фармацевтической субстанции, в отчет должна быть включена оценка этой информации.

## Информация о наименовании АФС (Модуль S.1.1)

Международное непатентованное название (МНН):	
Химическое название:	
Иное название (если применимо):	
Название по номенклатуре USAN:	
CAS-номер:	
Лабораторный код:	
Молекулярная формула:	
Относительная молекулярная масса:	

### Структура АФС (Модуль S.1.2):

### Общие свойства АФС (Модуль S.1.3)

Физические характеристики:	
Растворимость:	
Значение рКа:	
Коэффициент распределения:	
Гигроскопичность:	
Стереохимия:	
Полиморфизм:	

## 3.2. Процесс производства АФС (Модуль 3.2.S.2)

Под данным заголовком отражают сведения, указанные в следующих разделах:

S.2.1. Производитель(и).

S.2.2. Описание производственного процесса и его контроля.

S.2.3. Контроль исходных материалов.

S.2.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

S.2.5. Валидация производственного процесса и/или его оценка.

S.2.6. Разработка производственного процесса.

### **НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

S.2.1 Производитель(и)

– Следует указать название и страну производителя (а также название завода, если применимо).

### S.2.2 Описание производственного процесса и его контроля

– Приводится схема технологического процесса (по возможности, предпочтительнее включить данную схему в содержание отчета, чем приводить в приложении) с указанием критических стадий.

– Также указывается заявленный размер промышленной серии.

– Альтернативные процессы – включают комментарии при наличии данных процессов.

– Переработка – включают комментарии при наличии такого процесса (например, на каком этапе данный процесс может иметь место).

– Катализаторы и растворители – при отсутствии соответствующих сведений в регистрационном досье включают комментарии, если эти сведения содержатся в закрытой части МФАФС.

### S.2.3 Контроль исходных материалов

– Включают комментарии по степени соответствия установленным требованиям предложенных спецификаций, обращая особое внимание на контроль содержания всех примесей (включая растворители), которые могут повлиять на качество активной субстанции, особенно, если примеси в ней не контролируются. Предоставляют комментарии в отношении субстанций биологического происхождения.

### S.2.4 Контроль критических стадий и промежуточной продукции

– Обсуждают степень соответствия предлагаемых средств контроля технологических процессов установленным требованиям.

### S.2.5 Валидация производственного процесса и/или его оценка

– Кратко излагают данные и результаты.

### S.2.6 Разработка производственного процесса

– Кратко излагают данные и результаты со ссылкой на вещества, использованные в доклинических/клинических исследованиях, если применимо.

– Указывают, предлагается ли сфера дизайна (проектное поле), установлена ли многофакторная зависимость между входными данными процесса (свойствами материалов и параметрами процесса) и критическими показателями качества активной субстанции. Если предлагается сфера дизайна, см. Дополнение 3 к настоящему Приложению.

В целом, от эксперта требуется представление критических замечаний в отношении адекватности описания синтеза, контроля качества материалов и промежуточных продуктов, воспроизводимости производственного процесса, с выявлением вопросов, недостаточно освещенных в регистрационном досье и подлежащих решению в Перечне замечаний (со ссылкой на номер, при необходимости). Необходимо выделить критические замечания.

## **БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

### **S.2.1 Производитель(и)**

– Приводят перечень производителей. Следует выделить из данного перечня производителей, у которых обнаруживаются проблемы с сопоставимостью показателей качества или другие проблема с качеством. Следует выделить потенциальные проблемы, связанные с соответствием правилам Надлежащей производственной практики Союза (например, транспортировка между производственными площадками и т.п.).

### **S.2.2 Описание производственного процесса и его контроля**

– Представляют краткое описание производственного процесса и внутрипроизводственного контроля (особенно в отношении обеспечения безопасности продукта, например испытания на наличие посторонних агентов, RT-активность); выделяют процессы переработки продукта.

– Представляют краткие сведения о сроках службы и процедура регенерации хроматографических колонок, используемых в процессе очистки продукта; проводят оценку в отношении какого-либо влияния на безопасность продукции.

– Проводят критическую оценку степени соответствия разработки, постоянства и контроля установленным требованиям.

– В отношении биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата следует обратить внимание на существенные отличия от процесса производства референтного препарата, способные повлиять на показатели качества.

### S.2.3 Контроль исходных материалов

– Приводят информацию о генетической разработке, включая происхождение гена, описание структуры генов, обоснование структуры гена, сведения о генетической стабильности (указывают состояние рекомбинантного гена и число копий).

– Приводят описание штаммов-продуцентов/линии генетически однородных клеток (тип, происхождение), историю создания, включая идентификационные данные. Обращают внимание на любые вопросы, связанные с компонентами, используемыми в процессе разработки и способными повлиять на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения).

– Банки клеток: формирование главного/рабочего банка клеток, достаточность проведенных испытаний, стабильность банков клеток, описание фенотипических и генотипических свойств, протокол формирования будущего рабочего банка клеток.

– Для биологических материалов (например, колонки для очистки моноклональных антител, производных крови/плазмы), используемых в производстве активной субстанции, проводят оценку источника материалов, производства, определения свойств и контроля. Для биологических материалов (например, таких производных крови/плазмы, как альбумин человека), используемых в производстве активной субстанции, проводят оценку источника, производства, определения и контроля. Для продуктов, получаемых из плазмы, например, альбумина человека, следует отметить их соответствие требованиям применимых руководств и рекомендаций Союза, включая сведения о донорах, а также требованиям по качеству и спецификации.

– Приводят ссылку на раздел регистрационного досье A2 относительно посторонних агентов/вирусной безопасности, имеющих отношение к материалам; выделяют любые вопросы, связанные с оценкой риска в отношении возбудителей трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ).

#### S.2.4 Контроль критических стадий и промежуточной продукции

– Завершение технологического процесса производства/критерии культивирования/определение серии.

– Предлагаемые интервалы для спецификаций в точках контроля и допустимые нормы показателей внутрипроизводственного контроля по отношению к результатам валидации процесса.



– Следует привести описание условий хранения/срока хранения промежуточных продуктов.

– Следует выделить все стадии производства, направленные/валидированные в отношении элиминации/инактивации вирусов (например, обработка в среде с низким значением рН).

#### S.2.5 Валидация производственного процесса и/или его оценка

– Следует оценить адекватность валидации производственного процесса; указать проверяемые параметры и их значение для заявляемого на регистрацию препарата.

– Следует учитывать, что переработка должна включаться только в особом порядке или быть полностью исключена.

– Следует привести ссылку на раздел А2 регистрационного досье относительно посторонних агентов/вирусной безопасности, имеющих отношение к материалам.

– Следует оценить адекватность процедур удаления технологических и родственных примесей.

#### S.2.6 Разработка производственного процесса

– Следует проанализировать историю разработки производственного процесса и сделать комментарии по ее влиянию на сопоставимость качества продуктов (например, серий продукта, используемых для клинических испытаний в сравнении с промышленными сериями и т.п.) со ссылкой на пункт S.4.4 регистрационного досье.

– Следует описать изменения и причины их возникновения (обоснование) в отношении влияния на качество.

– Необходимо критически оценить значимость изменений.

### **3.3. Описание характеристик АФС (Модуль 3.2.S.3)**

Под данным заголовком отражают сведения, указанные в следующих разделах:

S.3.1. Подтверждение структуры и других характеристик.

S.3.2. Примеси.

### **НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

S.3.1 Подтверждение структуры и других характеристик

– В данной части следует привести краткое описание методов, используемых для определения структуры и свойств активного вещества, например, хиральности, полиморфизма и т.д.

– В случае радиофармацевтических препаратов должно быть четко определено, в качестве чего необходимо рассматривать активное вещество: немеченного лиганда, радиоактивного вещества или радиоактивной метки для другой молекулы-носителя. (В последнем случае информация обычно включается в досье на такое вещество-носитель).

– Как правило, необходимо дать критическую оценку адекватности методов, используемых для установления структуры.

S.3.2 Примеси

– Следует использовать текст Сводной информации по качеству для составления краткого обзора соответствующих данных по примесям, включая технологические примеси, продукты деградации, растворители и реагенты и т.д. со ссылкой на данные по стабильности и сведения, содержащиеся в разделе S.4. регистрационного досье.

– Для радиофармацевтических препаратов следует также указать радиохимическую и радионуклидную чистоту.

– По возможности, следует установить различия между технологическими примесями, и продуктами деградации активной фармацевтической субстанции.

– Следует сделать заключение о применимости подхода производителя к контролю и квалификации примесей, особенно учитывая результаты доклинических (токсикологических) и клинических исследований.

### **БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

В отношении биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата фундаментальной частью сопоставительной оценки качества является сравнение характеристик. Необходимо рассмотреть (проанализировать) структурную подлинность и профиль примесей по отношению к соответствующим показателям референтного препарата.

В пункт S.3.1 входят следующие сведения:

- Физико-химические свойства.
- Определение состава, физических свойств и первичной структуры, информации о структурах более высокого порядка.
- Профиль неоднородности (относительно родственных соединений) и подтверждение однородности его биологической активности.
- Должна быть подтверждена валидность методики количественного определения биологической активности.
- Должна быть установлена корреляция между результатами количественного определения биологической активности и клиническим ответом.
- Активность (выраженная в единицах).

– Результаты количественного определения биологической активности должны быть выражены в единицах активности, калиброванных с использованием международного, национального или собственного стандартного материала.

– При использовании только физико-химических методов для количественного определения биологической активности (на основе соответствующей корреляции), результаты должны быть выражены как иммунохимическая активность на единицу массы.

– Если продукт представляет собой антитела, его иммунологические свойства должны быть охарактеризованы в полном объеме.

– Иммунохимические свойства белков могут служить показателями их подлинности, однородности или чистоты, либо использоваться для количественного анализа белков.

– Количественное содержание. При количественном определении белка физико-химическим методом его содержание выражают в единицах массы.

– Чистота (включая родственные соединения). АФС может быть представлено несколькими молекулярными соединениями или вариантами, которые рассматриваются в качестве родственных соединений: в данном случае необходимо определить индивидуальные или суммарные критерии приемлемости родственных соединений, входящих в состав продукта.

В пункт S.3.2 (примеси) входят следующие сведения:

– Примеси должны быть охарактеризованы в максимально возможной степени и, по возможности, должна быть проведена оценка их биологической активности.

– Критерии приемлемости для примесей (индивидуальных и/или суммарных) должны быть основаны на данных серий, использованных в доклинических и клинических исследованиях и серий, использованных в условиях однородного производственного процесса.

– Технологические примеси. Технологические примеси, включают в себя примеси, образующиеся в производственном процессе, т.е. это клеточные субстраты (например, белки клетки-хозяина, ДНК клетки-хозяина), факторы клеточной культуры (например, факторы роста, антибиотики, или компоненты среды), или в ходе дальнейшей обработки.

– Родственные примеси. Родственные примеси (например, вещества-предшественники, определенные продукты распада) представляют собой варианты молекулярной структуры, образующиеся в процессе производства и/или хранения, которые не имеют свойств, сопоставимых с целевым продуктом по показателям активности, эффективности и безопасности.

Примечание: Контаминанты – непреднамеренно привнесенные вещества, не предназначенные для использования в производстве, и подлежащие рассмотрению в рамках экспертизы в дополнении А.2. к Модулям регистрационного досье.

– Сопоставимость

### **3.4. Контроль качества активной фармацевтической субстанции (Модуль 3.2.S.4)**

Под данным заголовком отражаются результаты рассмотрения сведений, указанных в следующих разделах:

S.4.1 Спецификация

S.4.2 Аналитические методики

#### S.4.3 Валидация аналитических методик

#### S.4.4 Анализы серий (результаты анализа серий)

#### S.4.5 Обоснование спецификации

### **НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

#### S.4.1 Спецификация

– Следует вставить таблицу с данными спецификации. Представить обобщенную спецификацию в случае, если активное вещество получено из разных источников и имеет различные спецификации.

#### S.4.2 Аналитические методики

– Если они представлены в таблице выше – достаточно указать ссылку на методику.

#### S.4.3 Валидация аналитических методик

– Следует подтвердить соответствие требованиям руководств Союза или иных подходящих руководств с указанием отклонений.

– Оценивают адекватность методик для рутинного контроля качества АФС

S.4.4 Анализы серий (результаты анализа серий) *<указать число серий>*

– Следует оценить постоянство и однородность продукта от серии к серии. Доказывают ли представленные результаты, что процесс находится под контролем.

#### S.4.5 Обоснование спецификации

– Следует оценить адекватность предложенного заявителем обоснования спецификации с учетом предполагаемого применения АФС в готовом продукте.

– Если производителем предлагаются испытания на выпуск в режиме реального времени, следует отметить, насколько это подтверждается глубоким пониманием особенностей продукта и производственного процесса. Также в этом случае следует указать, внедрен ли заявителем надлежащий контроль критических параметров процесса и критических показателей материалов, обосновывающие режим испытаний на выпуск. Следует указать оценивалось ли влияние факторов окружающей среды на результаты испытаний серии продукта выполненных в обычном режиме на выпуск и в режиме реального времени. Необходимо указать, применяется ли схема, предусматривающая сравнение результатов испытаний серии продукта выполненных в обычном режиме на выпуск и в режиме реального времени на достаточном количестве серий. При использовании моделей со многими переменными для прогнозирования показателей качества АФС или для *on-line* мониторинга процесса следует обратиться к Дополнению 3 к экспертному отчету об оценке аспектов качества.

### **БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

В пункт S.4.1 входят следующие сведения:

Внешний вид и описание. Необходимо дать качественную оценку с описанием физического (агрегатного) состояния (например, в твердом, жидком состоянии) и цвета АФС.

Подлинность. Испытания подлинности должны характеризоваться высокой специфичностью в отношении АФС и быть основаны на уникальных характеристиках молекулярной структуры и/или других специфических свойствах. Для определения подлинности может потребоваться проведение более одного метода испытания (физико-химического, биологического и/или иммунохимического).

Чистота и примеси. Поскольку абсолютную чистоту биотехнологических и биологических продуктов трудно определить, то результаты нередко зависят от выбранного метода. Поэтому чистота АФС обычно оценивается несколькими различными методами. При оценке выбора и оптимизации аналитических методик эксперту необходимо сосредоточиться на достижении результата по разделению желаемого продукта от родственных соединений и примесей. Примеси, содержащиеся в этих продуктах, делятся на родственные и технологические.

Активность. Следует убедиться, что в спецификацию включена подходящая валидированная методика количественного определения активности биотехнологической или биологической АФС и/или лекарственного препарата. В случае использования заявителем подходящей методики количественного определения активности лекарственного препарата, может быть достаточным применение альтернативного метода (физико-химического и/или биологического) на этапе количественного определения АФС. В отдельных случаях, измерение специфической активности может служить источником дополнительной ценной информации.

Количественное содержание. Количественное содержание АФС, основанное на определении содержания белка (массы), должно быть определено с помощью соответствующего метода количественного определения. Количественное определение может не требовать стандартных образцов или материалов.

Если производимый продукт оценивается в единицах активности, количественное определение альтернативным методом может не проводиться.



Спецификация на АФС должна быть включена в состав экспертного отчета или быть приложением к нему.

В пункт S.4.3 входят следующие сведения:

Экспертная оценка адекватности валидации аналитических методик.

В пункт S.4.4 входят следующие сведения:

Информация об однородности АФС от серии к серии.

Необходимо оценить, как было подтверждено постоянство профиля гетерогенности (например, гликоформ, изоформ).

Следует проанализировать различия, если таковые имеются, в содержании примесей в сериях АФС для доклинических и клинических исследований и в промышленных сериях.

В пункт S.4.5 входят следующие сведения:

Описание представленного обоснования, лежащего в основе определения допустимого диапазона критериев приемлемости с учетом полного процесса производства и очистки, а также использованных аналитических методик. Критерии приемлемости должны быть установлены и обоснованы на основе данных серий, использованных в доклинических и/или клинических исследованиях, данных серий, использованных для подтверждения постоянства производственного процесса, а также данных испытаний стабильности и соответствующих данных по разработке.

В некоторых случаях более целесообразно и приемлемо проведение испытаний на стадиях производства, а не на готовых АФС или ЛП. В таких случаях, результаты испытаний должны рассматриваться как критерии приемлемости внутрипроизводственного процесса и включаться в спецификацию АФС или ЛП в соответствии с требованиями Союза или региональных уполномоченных органов.

Эксперт должен определить, выбрал ли заявитель подходящий комплекс методов испытаний, которые должны применяться для рутинного контроля показателей спецификации АФС, из всего объема методов, использованных на этапе разработки и определения характеристик продукта.

### **3.5. Стандартные образцы или материалы (Модуль 3.2.S.5)**

#### **НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

Указать, доступны ли стандартные образцы основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопейных стандартов государств-членов Союза.

#### **БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

В отношении заявлений на регистрацию новых молекулярных веществ наличие применимого международного или национального стандартного образца маловероятно.

К моменту подачи заявления производитель должен утвердить соответствующим образом охарактеризованные внутренние исходные стандартные материалы на основе серии(й), представляющих собой репрезентативную производственную выборку и использованные в клинических исследованиях. Собственные рабочие стандартные материалы, использованные при испытаниях серий исходного продукта, подлежат стандартизации (аттестации) с использованием данного исходного стандартного материала.

При наличии и целесообразности применения международного или национального стандарта, стандартизацию (аттестацию) стандартных материалов следует производить с использованием данных стандартов. Хотя предпочтительнее использовать один и тот же

стандартный материал для биологических анализов и физико-химических испытаний, в некоторых случаях может потребоваться применение различных стандартных материалов.

Кроме того, могут потребоваться различные стандартные материалы для определения родственных соединений, родственных примесей и технологических примесей.

В применимых случаях может потребоваться включение в регистрационное досье описания процесса производства и/или очистки стандартных материалов. Также необходимо представить документацию касательно характеристики, условий хранения и состава, обеспечивающих стабильность стандартных материалов.

В отношении биоподобного лекарственного средства требуется предоставление результатов исследования сопоставимости свойств активной фармацевтической субстанции (АФС). В соответствующих случаях необходимо подтвердить использование АФС референтного лекарственного препарата, указанного в разделе 3.2. Р.6.

### **3.6. Система упаковки (укупорки) (Модуль 3.2.S.6)**

Следует оценить обоснованность выбора контейнера и способа укупорки с учетом физических/химических свойств АФС.

Следует оценить, обеспечена ли данным выбором надлежащая защита от микробной контаминации, если данный параметр является важным.

Необходимо подтвердить, что контейнеры, предлагаемые для рутинного хранения совпадают с тем, которые были использованы в исследованиях стабильности, направленных на обоснование предлагаемого периода повторных испытаний (см. S.7).

### **3.7. Стабильность (Модуль 3.2.S.7)**

В данном разделе следует отразить результаты рассмотрения сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

S.7.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности.

S.7.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно стабильности.

S.7.3. Данные испытаний о стабильности.

– Следует указать, проводились ли исследования в соответствии с действующими руководствами Союза или применимыми руководствами Международной конференции по гармонизации (ICH). Необходимо отметить наличие отклонений и их обоснованность.

– Резюме и заключения по стабильности: следует привести ссылки на любые различия в производстве, а также описание использованных процессов с комментариями в отношении того, оказывают ли они существенное влияние на профиль стабильности.

– Необходимо прокомментировать достаточность программы пострегистрационных испытаний стабильности, в частности в отношении определяемых параметров.

– Следует убедиться, что результаты аналитических методик служат надежным показателем стабильности (см. пункт S.4). Должны быть выбраны аналитические методики, достоверно свидетельствующие о стабильности, и позволяющие обнаруживать существенные изменения показателей качества АФС.

– В частности, в отношении новых или известных химических активных веществ, следует убедиться, что контейнеры, использованные

при исследовании стабильности, совпадает с предложенными для рутинного хранения (см. раздел S.6) и отразить это в экспертном отчете.

– Заключительный вывод об обоснованности предлагаемого периода повторных испытаний.

#### **4. Лекарственный препарат (Модуль 3.2.P)**

##### **4.1. Описание и состав лекарственного препарата (Модуль 3.2.P.1)**

– Форма выпуска лекарственного препарата, включая разбавители (растворители), медицинские изделия и т.д. должны быть четко указаны в экспертном отчете.

– если в форму выпуска лекарственного препарата входит медицинское изделие, следует указать ссылку на наличие информации об этом изделии в Разделе 3.2.R экспертного отчета. Необходимо отметить наличие регистрации медицинских изделий на рынке Союза и (или) наличие на медицинских изделиях специального знака обращения медицинских изделий на рынке Союза в соответствии с требованиями о специальном знаке обращения медицинских изделий на рынке Союза, а также удостовериться, что специальный знак обращения медицинских изделий в рамках Союза соответствует назначению изделия.

– необходимо обратить особое внимание на характеристики системы упаковки и укупорки, особенно в отношении лабильных (неустойчивых) или стерильных препаратов.

– В отношении биоподобного лекарственного препарата следует обратить внимание на существенные отличия от состава референтного препарата.

## 4.2. Фармацевтическая разработка (Модуль 3.2.Р.2)

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

Р.2.1. Компоненты лекарственного препарата.

Р.2.1.1. Активная фармацевтическая субстанция.

Р.2.1.2. Вспомогательные вещества

Р.2.2. Лекарственный препарат.

Р.2.2.1. Разработка лекарственной формы.

Р.2.2.2. Производственные избытки.

Р.2.2.3. Физико-химические и биологические свойства.

Р.2.3. Разработка производственного процесса.

Р.2.4. Система упаковки (укупорки).

Р.2.5. Микробиологические характеристики.

Р.2.6. Совместимость.

Компоненты лекарственного препарата.

– Для АФС следует указать, определены ли заявителем физико-химические свойства, клинически значимые для пациента;

– Отражены ли данные свойства должным образом в спецификации, и подвергаются ли они надлежащему контролю.

– Указать, на основании чего заявителем были определены допустимые нормы значений.

– Указать показатели качества АФС, которые могут повлиять на критические показатели качества лекарственного препарата. Эти показатели могут быть определены путем эмпирической или систематической оценки с помощью применения методов оценки рисков и статистически спланированных экспериментов. В случае использования систематической оценки см. Дополнение 3.

– Определить приемлемость обоснования исключения потенциально критических параметров из контроля.

– Обосновано ли использование материалов животного или человеческого происхождения.

Вспомогательные вещества:

– Имеются ли важные, новые или нестандартные вспомогательные вещества в отношении влияния на свойства лекарственного препарата.

Следует отметить выбор заявителем ключевых вспомогательных веществ и их функции, например, влияющие на высвобождение, место высвобождения или фармакокинетику АФС. В некоторых случаях (например, газовая дисперсия для проведения ультразвуковых исследований), когда весь комплекс лекарственной формы или система определяют клиническую эффективность препарата, данные случаи подлежат детальному рассмотрению.

– Обосновано ли количество использованных вспомогательных веществ (консервантов, буферных растворов и т.д.)

– Указать показатели качества АФС, которые могут повлиять на критические показатели качества лекарственного препарата. Эти показатели могут быть определены путем эмпирической или систематической оценки с помощью применения методов оценки рисков и статистически спланированных экспериментов. В случае использования систематической оценки см. Дополнение 3.

Также следует учитывать сведения, содержащиеся в разделе 4 настоящего отчета (Приложение 4 Модуль 3.2.А.3, Новые вспомогательные вещества), где приведена более детальная оценка самого вспомогательного вещества. Следует обратить внимание на то,

что новые вспомогательные вещества, не содержащиеся в лекарственных препаратах, зарегистрированных в рамках Союза или на территории государств-членов Союза, могут рассматриваться в качестве новых АФС, что влечет за собой применение требований к представлению соответствующих данных в полном объеме, т.е. в отношении описания производства и контроля, представления ссылок на токсикологические исследования, и т.д.

Лекарственный препарат:

– Разработка лекарственной формы: оценить представленный заявителем целевой профиль препарата, то есть перечень качественных характеристик, которые препарат должен иметь для обеспечения заявленного качества с учетом безопасности и эффективности. Указать, подтверждена ли разработка лекарственной формы клиническими исследованиями. Если составы лекарственного препарата, заявленного на регистрацию, и препарата, использованного в клинических исследованиях, различаются, необходимо оценить их биоэквивалентность. Следует прокомментировать возможные различия в качественных характеристиках лекарственного препарата (например, профили примесей и растворения) в случае наличия разницы в дозировках или при расширении линейки дозировок, лекарственных форм. Необходимо прокомментировать разработку методики испытания на растворение, описание изменений, подтверждение способности методики к обнаружению различий между качественным и некачественным лекарственным препаратом (дискриминирующих свойств методики). В случае применимости следует указать результаты исследований по установлению *in vitro*–*in vivo* корреляции. В соответствующих случаях следует обратить особое внимание на ранее разработанные составы лекарственного препарата для доклинических и



клинических исследований, и прокомментировать полученные результаты данных исследований. Если применимо, необходимо привести дополнительные сведения о разработке детской лекарственной формы, включая сведения о целевой возрастной группе, если таковая проводилась.

Производственные избытки:

– Необходимо оценить обоснованность избытков.

Физико-химические и биологические свойства:

– Необходимо оценить правильность установления и контроля критических показателей качества.

Необходимо оценить, что в Модуле 3 регистрационного досье приведен соответствующий перечень параметров, влияющих на свойства препарата (если применимо). Например, в отношении таблеток может потребоваться оценка размера частиц (дисперсности) и полиморфизма АФС с низкой растворимостью в воде с точки зрения их влияния на растворение и биодоступность. В данном примере профиль растворимости в зависимости от pH будет также являться значимой базовой информацией, оказывающей влияние на выбор методологии испытания растворения.

Разработка производственного процесса:

– Если в процессе производства препарата изменяются физико-химические свойства АФС (например, полиморфная форма), следует убедиться в валидности результатов исследований, проведенных с АФС.

– Необходимо отразить обоснованность выбора процесса производства. Необходимо отразить, установлены ли критические параметры процесса, значимые для последующей его валидации. Необходимо отразить, установлены ли значимые для последующей его

валидации различия в процессах производства лекарственного препарата, регистрируемого и использованного в клинических исследованиях. Необходимо оценить, компенсирует ли процесс производства вариабельность показателей качества материалов.

Следует провести идентификацию критических параметров процесса на основе эмпирической или систематической оценки, используя методологию оценки риска и статистического моделирования. В последнем случае, следует руководствоваться соответствующими пособиями по математической статистике.

Система упаковки и укупорки.

– Необходимо оценить, обеспечивает ли выбор материалов для упаковки и укупорки стабильность и применение препарата в целевой популяции пациентов (например, у лиц пожилого возраста; наличие функции защиты от детей).

– Необходимо оценить технические свойства упаковки и укупорки, за счет которых обеспечивается удобство использования пациентами, например, назальных спреев, ингаляторов, предварительно заполненных шприцев.

– Микробиологические и иные характеристики: необходимо отразить, обосновано ли использование специальных вспомогательных веществ, например, консервантов и антиоксидантов с учетом их концентрации (содержания) и свойств.

Совместимость:

– Необходимо оценить, соответствие данных, изложенных в инструкции по медицинскому применению и в ОХЛП относительно фармацевтической совместимости и несовместимости проведенным фактическим исследованиям.

### **4.3. Процесс производства лекарственного препарата (Модуль 3.2.Р.3)**

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

Р.3.1. Производитель(и).

Р.3.2. Состав на серию (производственная рецептура).

Р.3.3 Описание производственного процесса и его контроля.

Р.3.4. Контроль критических стадий и промежуточной продукции.

Р.3.5. Валидация производственного процесса и/или его оценка.

– Необходимо указать названия, адреса и обязанности каждого производителя, включая подрядчиков (контрактные производства), и каждой предлагаемой производственной площадки или объекта, участвующего в производстве и проведении испытаний.

– Описание процесса производства и его контроля: блок-схема (ее предпочтительно включить в основную часть отчета, нежели приобщать в виде приложения к нему) с указанием критических стадий.

– Необходимо указать, предусмотрел ли заявитель мониторинг критических показателей качества материалов и критических параметров процесса в режиме реального времени. Необходимо оценить, снижают ли контрольные меры риски, обнаруженные в ходе разработки лекарственной формы и процесса производства. Необходимо указать, предусмотрены ли средства обратной связи, позволяющие скорректировать условия процесса производства с целью компенсации выявленной вариабельности.

– Необходимо указать, предлагается ли проектное поле (сфера дизайна). Необходимо указать, установлена ли зависимость

критических показателей качества от входных технологических параметров (показателей качества материалов и параметров процесса производства) в рамках многомерной модели. Если предложено проектное поле, следует обратиться к Дополнению III.

– Если лекарственный препарат состоит из АФС без вспомогательных веществ, сведения о ее производителях и об их лицензировании следует также указать в данном разделе.

– Если предложено несколько промышленных серий, различных по размеру, или смешивание серий или использование подсерий, необходимо оценить их приемлемость. Необходимо оценить размер серий, по которым представлены данные.

– Необходимо определить наличие специализированных процессов, которые могут потребовать инспектирования (см. преамбулу к настоящему отчету).

– Необходимо убедиться, что время перехода от одной технологической стадии к другой, условия хранения и (или) транспортировки обоснованы и валидированы.

В данном разделе следует оценить необходимость включения в досье сведений по валидации процесса (т.е. необходимо ли представление данных сведений перед регистрацией). Такие сведения, как правило, требуются при использовании нестандартных методов (процессов). В отношении стандартных процессов необходимо оценить схему валидации процесса производства, включенную в раздел 3.2.R регистрационного досье.

– Если предлагается непрерывная верификация процесса производства, необходимо оценить наличие достаточных данных по разработке и достаточной стратегии контроля, позволяющих

осуществлять мониторинг критических параметров процесса производства и критических показателей качества материалов в реальном времени.

– В данном разделе необходимо полностью оценить и прокомментировать все запросы на выпуск по параметрам, приобщив комментарии GMP-инспекторов (если применимо), с учетом соответствующего руководства Союза (вставить в план Руководство по валидации процесса производства).

– В применимых случаях, может потребоваться оценка безопасности препарата с позиции передачи посторонних агентов, которую следует включить в Дополнение А.2. Данная оценка более применима к биотехнологическим/биологическим препаратам.

#### **4.4. Контроль качества вспомогательных веществ (Модуль 3.2.P.4)**

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

Р.4.1. Спецификация

Р.4.2. Аналитические методики

Р.4.3. Валидация аналитических методик

Р.4.4. Обоснование спецификаций

Р.4.5. Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения

Р.4.6. Новые вспомогательные вещества

– При наличии статьи Фармакопеи Союза в большинстве случаев достаточно привести краткую характеристику.

– При отсутствии статьи Фармакопеи Союза необходимо оценить обоснованность предлагаемой спецификации.

– Необходимо оценить, отражают ли должным образом спецификации и испытания фармацевтико-технологические свойства препарата. Это в большей степени применимо к новым системам доставки, некоторые компоненты которых имеют специальную функцию и требуют более детального описания и контроля, особенно в части испытания фармацевтико-технологических свойств.

– В отношении биологических материалов (например, таких производных крови или плазмы, как альбумин человека), используемых в производстве лекарственного препарата, необходимо оценить источник, производство, описание свойств и контроль. При каждом использовании препаратов, полученных из плазмы, например, альбумина человека, в производстве лекарственных препаратов, они должны соответствовать требованиям руководства Союза по лекарственным препаратам, полученным из плазмы, и иметь документы, включая происхождение донаций, качество и спецификации, как у лекарственных препаратов альбумина.

– Необходимо привести ссылку на раздел А2 регистрационного досье относительно посторонних агентов (вирусной безопасности) вспомогательных веществ; необходимо осветить все вопросы, связанные с оценкой риска передачи трансмиссивной губчатой энцефалопатии (ТГЭ).

– Следует указать, имеются ли в составе препарата вспомогательные вещества, которые можно расценить как принципиально новые или нестандартные для фармацевтического рынка в целом (в отношении влияния на свойства лекарственного

препарата) и результаты подробной оценки таких новых вспомогательных веществ в части их производства и токсикологической оценки должны быть отражены отдельно.

#### **4.5. Контроль качества лекарственного препарата (Модуль 3.2.P.5)**

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

P.5.1. Спецификация(и).

P.5.2. Аналитические методики.

P.5.3. Валидация аналитических методик.

P.5.4. Результаты анализа серий.

P.5.5. Характеристика примесей.

P.5.6. Обоснования спецификации(й).

– Спецификация: необходимо в табличном виде представить спецификации на выпуск и до окончания срока годности (срока хранения), сопоставив их друг с другом, с краткой ссылкой на использованный метод.

– Если предложен выпуск по параметрам с контролем в режиме реального времени, указать, подтвердил ли заявитель достижение глубокого понимания характеристик препарата и процесса его производства. Необходимо указать, предусмотрел ли заявитель надлежащий контроль критических параметров процесса производства и критических показателей качества материалов, которые обосновывали бы выпуск по параметрам с контролем в режиме реального времени. Необходимо оценить, учтены ли заявителем факторы производственной среды при проведении им сравнения результатов анализа серий,

полученных при испытании конечного продукта, и серий, полученных при испытании в реальном времени. Необходимо указать, включена ли схема, предусматривающая сравнение в течение года результатов выпуска по параметрам с контролем в режиме реального времени готового препарата и результатов выпуска по параметрам с контролем в режиме реального времени достаточного числа серий. Если в целях прогнозирования показателей качества лекарственного препарата или мониторинга процесса производства «на линии» использованы многомерные модели, следует обратиться к Дополнению III.

– Резюме спецификации, важные испытания, особенно имеющие отношение к биодоступности или эффективности (например, растворение, размер частиц, полиморфизм, если применимо) и безопасности (примеси, стерильность, пирогены или бактериальные эндотоксины и т.д. — для стерильных препаратов). Следует оценить совокупную значимость спецификации на выпуск с учетом метода производства и клинического применения, пути введения и т.д.

– Валидация аналитических методик: необходимо оценить соответствие требованиям соответствующего руководства Союза с указанием отклонений при их наличии. В данном разделе (P.5) необходимо оценить все аналитические методики как описанные в спецификации на выпуск, так и на срок годности.

– Необходимо убедиться, что объектом испытаний на примеси в спецификации на лекарственный препарат являются продукты деградации (разложения), образующиеся в ходе производства, а также при хранении, а не технологические примеси, проистекающие из фармацевтической субстанции, если они подлежат контролю на уровне фармацевтической субстанции и их профиль при хранении лекарственного препарата не изменяется.



– Протоколы анализа серий ( $n = \langle \text{указать количество} \rangle$ ): необходимо оценить, подтверждают ли полученные результаты постоянство и однородность лекарственного препарата. Необходимо оценить, контролируются ли процессы производства.

– В отношении радиофармацевтических препаратов необходимо оценить радиохимическую чистоту «холодных» восстанавливаемых наборов, если применимо.

– В отношении биотехнологических лекарственных препаратов критические элементы, описанные в спецификации на АФС, во многих случаях также применимы для лекарственного препарата.

#### **4.6. Стандартные образцы и материалы (Модуль 3.2.Р.6)**

(Если применимо, см. S.5)

### **НОВЫЕ ИЛИ ИЗВЕСТНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ**

Указать, доступны ли стандартные образцы основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопейных стандартов государств-членов Союза.

В отношении биоаналогичного лекарственного препарата необходимо в табличном виде представить следующие сведения о референтном лекарственном препарате: наименование, дозировка, лекарственная форма, держатель регистрационного удостоверения, номера серий и страна происхождения серий, использованных в исследованиях сопоставимости (референтный лекарственный препарат должен быть произведен в странах с хорошо регулируемым фармацевтическим рынком).

#### **4.7. Система упаковки (укупорки) (Модуль 3.2.Р.7)**

Необходимо оценить обоснованность выбора контейнера и укупорки, принимая во внимание физические и химические свойства лекарственного препарата.

Необходимо оценить способность упаковки и укупорки обеспечивать достаточную защиту от микробной контаминации, если это требуется.

Необходимо убедиться, что контейнеры, предлагаемые для рутинного хранения совпадают с использованными в исследованиях стабильности, проведенных для обоснования срока годности (см. STD.3.2.P.8).

#### **4.8. Стабильность (Модуль 3.2.P.8)**

В данном разделе отражаются результаты экспертизы сведений, указанных в следующих разделах регистрационного досье:

P.8.1. Резюме об испытаниях стабильности и заключение о стабильности.

P.8.2. Программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности.

P.8.3. Данные испытаний стабильности.

– Следует указать, проводились ли исследования в соответствии с действующими руководствами Союза. Необходимо отметить наличие отклонений и их обоснованность.

– Необходимо прокомментировать достаточность программы пострегистрационных испытаний стабильности, в частности в отношении определяемых параметров. Необходимо оценить приемлемость исследования крайних вариантов (брекетинга) и матричного метода (метода группирования или матрицирования).

– Необходимо указать, совпадают ли использованные методики с таковыми, описанными в Р.5. Необходимо убедиться в том, что они валидированы и позволяют оценить стабильность лекарственного препарата.

– Необходимо убедиться, что контейнеры, использованные в исследованиях стабильности, совпадают с предложенными для рутинного хранения.

– Необходимо обратить внимание на то, что примеси, квалифицированные в АФС, не всегда включают продукты деградации (разложения), образующиеся в лекарственном препарате или в процессе его производства. Кроме того, при хранении могут измениться и другие характеристики препарата, что требует оценки обоснования, учитывающего результаты доклинических и клинических исследований.

– Необходимо убедиться в достаточности обоснования предлагаемого срока годности и приемлемости условий хранения.

Стабильность готового к применению лекарственного препарата:

– Необходимо также оценить стабильность после вскрытия и в ходе применения, например, для концентратов для разведения требуется оценить стабильность после разведения и в ходе введения, совместимость с доступными медицинскими изделиями для введения и т.д. Следует оценить необходимость определения срока годности и условий хранения готового к применению лекарственного препарата. Необходимо оценить соответствие предложений разработчика действующим руководствам Союза. При их несоответствии необходимо оценить обоснованность отклонений.

– В отношении радиофармацевтических препаратов в данном разделе допускается привести оценку методов восстановления

«холодных» наборов пользователями, а также оценку их стабильности после восстановления.

Общие сведения:

– Необходимо оценить, отражено ли все вышеперечисленное в ОХЛП и листке-вкладыше должным образом. Необходимо сделать заключение об обоснованности всех сроков годности и условий хранения, указанных в ОХЛП.

## **5. Дополнения (Модуль 3.2.А)**

### **А.1. Производственные помещения и оборудование.**

### **А.2. Оценка безопасности относительно посторонних агентов.**

#### А.2.1. Невирусные посторонние вещества

##### А.2.1.1. Контроль микоплазмы, бактерий и грибов

А.2.1.2. Риск контаминации трансмиссивной губчатой энцефалопатией животных

#### 1.1. Контроль содержания микоплазмы, бактерий и грибов:

– Необходимо представить перекрестные ссылки на другие части экспертного отчета (процесс производства и т. д.).

– При использовании нефармакопейных методов для испытания на содержание микоплазмы, бактерий и грибов необходимо провести их оценку.

– Если в отношении определенных реактивов или веществ возникали проблемы со стерильностью, необходимо провести подробную оценку.

1.2. Риск передачи трансмиссивной губчатой энцефалопатии животных

– Необходимо перечислить материалы, упомянутые в Руководстве по минимизации риска передачи возбудителей губчатых энцефалопатий животных согласно Фармакопее Союза (см. таблицу А), и оценить соблюдение заявителем требований к контролю агентов ТГЭ (СЕР-сертификат или научная документация). Целесообразно представить резюме наиболее важной информации в табличном виде.

– Необходимо оценить документацию, подтверждающую соответствие требованиям Руководства по минимизации риска передачи возбудителей губчатых энцефалопатий животных согласно Фармакопее Союза, если применимо.

– Заключение.

#### А.2.2. Посторонние вирусы

2.1. Определение материалов биологического происхождения

2.2. Испытание исходных материалов и сырья

2.3. Рутинные испытания необработанного нефасованного продукта (если применимо)

2.4. Испытание очищенного нефасованного продукта (если применимо)

2.5. Исследования очистки от вирусов

2.1. Установление наличия материалов биологического происхождения:

– Экспертный отчет должен содержать краткое описание или перечень материалов биологического происхождения, использованных в процессе производства лекарственного препарата или соприкасавшихся с ним, вместе с резюме характеристик материалов с

точки зрения возможности вирусной контаминации. Необходимо принять во внимание клеточные субстраты, реактивы, напрямую или косвенно (например, материалы для аффинной хроматографии) использованные в производстве, а также вспомогательные вещества. Некоторые сведения могут содержаться в разделах 3.2.S.2.3 «Контроль качества материалов» и 3.2.P.4.5 «Вспомогательные вещества человеческого или животного происхождения» регистрационного досье.

## 2.2. Испытание исходных материалов и сырья:

– Характеристика клеточных линий. Результаты проведенных испытаний необходимо занести в таблицу. Таблица должна отражать, какие испытания проводились и на каких клетках (главный банк клеток, рабочий банк клеток, послепроизводственные клетки). Необходимо указать клеточные линии, использованные для *in vitro* испытаний на предмет посторонних вирусов, испытания на продукцию мышинных и хомячьих антител не требуют подробного описания; при описании результатов испытаний *in vivo* необходимо указать вид животных и, если значимо, путь введения. Необходимо указать, подверглись ли изучению три серии необработанного нерасфасованного препарата на предмет наличия посторонних вирусов.

– В отношении производных плазмы необходимо привести ссылку на мастер-файл плазмы или результаты экспертизы данных, содержащихся в нем.

– В экспертном отчете необходимо осветить контрольные меры в отношении доноров, донорских тканей и банков клеток (в отношении препаратов, полученных из тканей человека).

– В отношении вакцин необходимо указать, проведены ли все испытания и контрольные мероприятия, предусмотренные Фармакопеей

Союза и рекомендациями ВОЗ с целью недопущения контаминации специфическими и неспецифическими посторонними агентами.

– На основании информации, представленной в пункте 2.1, необходимо оценить, провел ли заявитель надлежащее изучение на предмет вирусной контаминации.

2.3. Рутинные испытания необработанного нерасфасованного продукта (если применимо):

– В отношении препаратов, полученных из клеток, необходимо указать, требуется ли проведение рутинных испытаний необработанного нерасфасованного продукта. Необходимо оценить приемлемость и достаточность режима испытаний.

– На основании информации, представленной в пункте 2.2, необходимо оценить, разработал ли заявитель надлежащую стратегию рутинных испытаний.

2.4. Испытание очищенного нерасфасованного продукта (если применимо):

– Необходимо указать, представил ли заявитель достаточно обоснованный режим рутинного и нерутинного контроля очищенного нерасфасованного продукта.

2.5. Исследования очистки от вирусов:

– Необходимо привести общие сведения по дизайну исследования.

– Следует оценить необходимость очистки препарата от вирусов.

– Необходимо оценить правильность и достаточность стадий процесса производства для очистки от вирусов.

– Необходимо оценить правильность выбора вирусов.

– Необходимо оценить соответствие проведенных исследований рекомендациям соответствующих руководств Союза.

2.5.1 Оценка валидационных исследований в соответствии с различными стадиями производства, подвергшихся изучению:

1) Необходимо оценить степень воспроизводимости промышленного процесса производства в лабораторных условиях.

– Необходимо оценить, подверглись ли сравнению важные параметры процесса производства и воспроизведены ли они должным образом при разукрупнении (уменьшении масштаба производства до лабораторного).

– Необходимо оценить, подтверждено ли разукрупнение результатами анализа использованных промежуточных продуктов или фракций.

– При использовании хроматографических стадий необходимо оценить сопоставимость параметров (высота слоя, загрузка, скорость потока на всех этапах обработки, загрузки, профили элюирования).

Необходимо оценить, проводится ли проверка фракции пост-элюирования (промывка), а также фракции с высокой долей содержания соли, если применимо, на наличие вирусов. Необходимо указать, представлены ли параметры для каждого хроматографического цикла.

– Если предлагается повторное использование колонок, необходимо указать, описаны ли и валидированы ли условия регенерации и повторного использования колонок.

– Если предусмотрены стадии фильтрации, необходимо указать, идентичны ли параметры (отношение объема к фильтрующей поверхности, скорости потока или давления и (или) трансмембранного давления) промышленному процессу производства. Необходимо



оценить, отражают ли исследования очистки различные стадии процесса фильтрации в ходе производства в достаточной степени (фильтрация и (или) ультрафильтрация или отмывка препарата), и достаточность изучения этих стадий.

– Необходимо перечислить недостатки.

2) Необходимо оценить убедительность результатов экспериментов по очистке от вирусов.

– Необходимо определить, проверена ли возможность цитотоксичности изучаемого материала и искажающее влияние на результаты испытаний на вирусы.

– Если фильтрационные процессы подвергались оценке заявителем, необходимо определить, проводил ли заявитель испытания на вирусные агрегаты, использованы ли подходящие методики для их определения.

– Необходимо указать, представлены ли первичные данные и приняты ли они во внимание при вычислении факторов сокращения содержания вирусной нагрузки.

– Необходимо перечислить недостатки.

3) Оценка заявленных факторов сокращения содержания вирусной нагрузки ( $R_f$ )

– Необходимо оценить, насколько убедительны заявленные значения  $R_f$ , и подтверждены ли они результатами испытаний.

– Необходимо представить таблицу, содержащую факторы сокращения содержания вирусной нагрузки (скорректированные значения, если требуется).

– Необходимо указать, изучена ли устойчивость (влияние важных параметров процесса производства) производственной стадии.

– Необходимо оценить, подтверждено ли, что валидированные стадии по очистке от вирусов способны элиминировать существенно большее количество вирусов, чем потенциально может содержаться в неочищенном нерасфасованном продукте, по количеству, эквивалентному одной дозе лекарственного препарата.

Резюме по разделу А.2.2.5

Необходимо представить таблицу факторов сокращения содержания вирусной нагрузки по процессу в целом (скорректированные значения, если требуется).

Необходимо представить резюме результатов оценки.

А.2.3. Заключение по пункту 5.2

Необходимо представить сводное резюме и заключение в отношении:

- Стерильности (микоплазменной, бактериальной, грибковой)
- Безопасности в отношении ТГЭ
- Вирусной безопасности

### **А.3. Новые вспомогательные вещества**

Следует обратить внимание на то, что новые вспомогательные вещества, не содержащиеся в лекарственных препаратах, зарегистрированных в рамках Союза или на территории государств-членов Союза, могут рассматриваться в качестве новых АФС, что влечет за собой применение требований к представлению соответствующих данных в полном объеме, т.е. в отношении описания производства и контроля, представления ссылок на токсикологические исследования, и т.д. В данном разделе необходимо оценить результаты подробного изучения таких новых вспомогательных веществ.

## **6. Региональная информация**

### **Схема валидации процесса производства лекарственного препарата**

#### **Вопросы, затрагивающие медицинские изделия**

Если форма выпуска лекарственного препарата включает компоненты, являющиеся медицинскими изделиями (например, иглы, катетеры и т.д.), необходимо отразить сведения о регистрации медицинского изделия. В противном случае, в целях завершения экспертизы лекарственного препарата как единого целого, уполномоченный орган в сфере обращения лекарственных средств должен обратиться к уполномоченному органу в сфере обращения медицинских изделий, чтобы удостовериться в соответствии такого медицинского изделия требованиям законодательства Союза, при необходимости. Кроме того, в случаях, если изделие является сложным по строению и может представлять собой комплексную систему доставки (например, трансдермальная ионофоретическая система доставки, включенная в форму выпуска), также требуется экспертный отчет на медицинское изделие с точки зрения клинических характеристик лекарственного препарата в целом.

#### **Вопросы риска передачи ТГЭ**

**7. Замечания эксперта в отношении общей характеристики лекарственного препарата, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и маркировки лекарственного препарата**

## **8. Общее заключение эксперта по качеству**

Содержание данного раздела можно повторить в «Обзорном модуле» экспертного отчета.

В связи с этим может потребоваться проведение самостоятельной и прицельной проработки, чтобы пользователь отчета мог всесторонне оценить результаты экспертизы для целей полноценной оценки отношения пользы и рисков.

В отношении аспектов качества, влияющих на отношении пользы и рисков, необходимо обозначить все аспекты качества (как АФС, так и лекарственного препарата), способные повлиять на отношение пользы и рисков.

Если применимо, необходимо привести дополнительные сведения о разработке детской лекарственной формы, включая сведения о целевой возрастной группе, если таковая проводилась.

В качестве альтернативы в данном разделе допускается указать только основные выводы, в этом случае текст «Обзорного модуля» следует проработать отдельно.

Необходимо выделить все разделы Общего резюме по качеству (модуль 2.3) регистрационного досье, с которыми согласен или не согласен эксперт. В отношении детской лекарственной формы необходимо указать, требуется ли отдельное заключение экспертов национальных уполномоченных органов или организаций, осуществляющих экспертизу лекарственных препаратов для применения в педиатрии.

## **9. Перечень замечаний эксперта**

Классификация замечаний:

«Критические замечания» – такие замечания делают невозможным регистрацию лекарственного препарата. Теоретически, одно критическое замечание может включать в себя несколько вопросов, в этом случае следует использовать нумерованные списки и подзаголовки. Критическое замечание должно быть понятно и четко изложено. Для этого могут потребоваться подробные комментарии со ссылками на соответствующие нормативные правовые акты и рекомендации (руководства) Союза.

По возможности, замечание должно включать в себя разъяснение относительно ответа и (или) мер, ожидаемых от заявителя.

«Несущественные (другие) замечания» – такие замечания могут повлиять на предложенные заявителем условия регистрации и информацию о лекарственном препарате (например, ОХЛП, листок-вкладыш, маркировка). Несущественные (другие) замечания необходимо устранить до получения регистрационного удостоверения, в противном случае в регистрации может быть отказано.

В целях компиляции возражений и рекомендаций при составлении перечня замечаний следует использовать подзаголовки и заголовки экспертного отчета.

Данный перечень замечаний необходимо повторить в «Обзорном модуле» экспертного отчета.

### **Аспекты качества**

### **Критические замечания**

**АФС** [в отношении дополнительных данных, предоставленных только заявителем]

**АФС** [часть заявителя, представленная держателем МФАФС]

Примечание: при использовании МФАФС и выявлении по результатам экспертизы закрытой части МФАФС потенциальных серьезных рисков для общественного здоровья, необходимо включить следующее указание:

«Информация о потенциальных серьезных рисках для общественного здоровья, выявленных в закрытой части МФАФС, приведена в отдельном экспертном отчете на МФАФС».

Кроме того, необходимо привести дополнительные критические замечания к закрытой части МФАФС при их наличии. Они будут подробно рассмотрены в приложении к основной части экспертного отчета по критической оценке аспектов качества (см. Приложение 8 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза).

### **Лекарственный препарат**

#### **Прочие замечания**

**АФС** [в отношении дополнительных данных, предоставленных только заявителем]

Кроме того, необходимо привести дополнительные критические замечания к закрытой части МФАФС при их наличии. Они будут подробно рассмотрены в приложении к основной части экспертного отчета по критической оценке аспектов качества.

Примечание (если применимо): По мере применимости: «Информация о прочих замечаниях к закрытой части МФАФС, приведена в отдельном экспертном отчете по критической оценке МФАФС».

**Лекарственный препарат**

**10. Дополнение 1 (если применимо).**

МФАФС

Экспертный отчет по критической оценке – в отдельном документе.

**11. Дополнение 2. Проектное поле (сфера дизайна) и протоколы управления изменениями (если применимо).**

Цель настоящего Дополнения заключается в освещении вопросов, которые должны быть отражены в отчете об оценке в отношении анализа методов оценки рисков и статистических инструментов, используемых в контексте соответствующих руководств Союза. Экспертам рекомендуется ознакомиться с содержанием данного приложения, принимая во внимание все эти руководства Союза.

**1. Методология оценки рисков**

Инструменты оценки рисков можно использовать во многих ситуациях. Например, их можно использовать для оценки и выбора показателей качества материалов и (или) параметров процесса, которые должны находиться в пределах допустимых норм для обеспечения требуемого качества лекарственного препарата. Такие инструменты могут также использоваться для выбора параметров процесса, потенциально способных повлиять на качество лекарственного препарата, на основе ранее полученного опыта и экспериментальных данных. Вопросы, которые должны быть приняты во внимание при оценке, включают в себя следующие:

– Необходимо оценить, представлены ли краткие данные по всем критическим показателям качества и параметрам процесса, которые, исходя из ранее полученного опыта и/или экспериментальных данных, могут повлиять на качество лекарственного препарата.



В отношении анализа режимов и последствий отказов необходимо оценить:

– Все ли значимые факторы риска были включены. Например, известные факторы риска для лекарственного препарата (например, разложение, растворимость и т.д.)

– Учтен ли эффект отдельных операций и свойств материалов.

– Объяснил ли заявитель, как выполняется классификация и учет рисков.

– Обосновал ли заявитель порядок установления предельного значения для выбора того, какие параметры будут в дальнейшем подлежать анализу.

– Согласны ли вы с предлагаемой схемой классификации рисков.

– Соответствует ли результат анализа режимов и последствий отказов современным научным знаниям. Если нет, то обоснована ли приемлемость такого результата.

– Управляются ли выявленные риски проектным полем (сферой дизайна) или предлагаемой стратегией контроля.

## 2. Эксперименты по проектированию

Эксперименты по проектированию представляют собой стратегию реализации экспериментальной деятельности, в рамках которой одновременно варьируются все изучаемые факторы в соответствии с тщательно составленными математическими протоколами. Цель состоит в том, чтобы спланировать репрезентативные и информативные эксперименты, позволяющие получить максимальное количество информации при минимальном количестве опытов. Факторы, подлежащие изучению в рамках реализации экспериментальной деятельности, базируются на оценке рисков. Полная статистическая

оценка экспериментальной деятельности, выполненная на ранних этапах разработки (например, для скрининга) не является необходимой мерой. Словесное описание факторов и изученных уровней, а также заключений считается вполне достаточным.

Однако в отношении экспериментов по проектированию, направленных на установление критических показателей качества, критических параметров процесса и (или) проектного поля (сферы дизайна) должны быть рассмотрены следующие данные:

- Разновидность использованного эксперимента по проектированию и обоснование его пригодности (например, некоторые скрининговые схемы не подходят, так как они не позволяют определить взаимодействие). Должна быть указана достоверность эксперимента по проектированию. (Экспериментальная ошибка в сравнении с различиями в ответах, которые должны быть отражены)

- Изучаемые факторы и их диапазоны (по возможности, в табличном формате)

- Перечень запланированных опытов с четким указанием партии или номера исследования и размера партии продукции в каждом опыте. Необходимо указать количество повторных опытов.

- Ссылка на аналитические методы, используемые для оценки данных и демонстрации их пригодности для предполагаемого использования.

- Необходимо представить статистические результаты (например, диаграммы Парето или простой список масштабов эффектов и взаимодействий), отражающие относительную значимость факторов при исследовании, а также взаимодействия между ними (по мере применимости).

– Убедитесь, что прогнозы, сделанные на основе экспериментального исследования, сопоставимы с исследуемыми диапазонами и различиями в соотношениях масштаб/оборудование.

3. Многопараметровый анализ данных (MVDA) для многопараметрового статистического контроля процессов (MSPC)

Многопараметровый анализ данных (MVDA), включая Анализ основных компонентов (PCA) и анализ на основе частных наименьших квадратов (PLS) могут использоваться для моделирования фармацевтических процессов. Анализ основных компонентов часто используется для обзора данных, например, для выявления групп и тенденций в массиве наблюдений, для оценки взаимосвязи между переменными и между наблюдениями и переменными. В то время как анализ на основе частных наименьших квадратов используется для установления связи между входными и выходными переменными с целью прогнозирования одного или нескольких компонентов. Вопросы, которые должны быть приняты во внимание при использовании модели многопараметрового анализа данных для многопараметрового статистического контроля процессов, включают в себя:

– Соответствуют ли метод подготовки проб для спектрального анализа и эталонный аналитический метод, используемые для анализа образцов, целевому назначению? Для онлайн-контроля или контроля в производственной линии, где нет выборки: какова повторяемость и воспроизводимость выборки в сочетании с аналитическим методом?

– Свидетельствуют ли массивы данных валидации (подготовки) и калибровка (испытаний) о прогнозируемой изменчивости процесса? Продемонстрирована ли применимость модели в пределах всего диапазона изменений допускаемых пространством проектных параметров? В случаях, что это трудно отразить, могут быть

использованы результаты оценки риска. Влияние всех важных факторов риска должно быть проверено и включены в программы калибровки, валидации и испытаний.

– Достоверно ли изменяемость программы калибровки (испытаний) отражает большую часть изменяемых параметров валидации (подготовки)?

– Были ли выявлены резко отклоняющиеся значения в исходном массиве данных и, если да, то действительно ли обоснование отказа от использования этих данных? Обратите внимание на то, что если массив данных, используемых для разработки модели, генерируется на основе экспериментальных данных, отказ от использования данных может иметь большее влияние на прогнозирующую способность модели по сравнению с историческими данными.

– Надлежащим ли образом информация, касающаяся предварительной обработки данных (при наличии) описана и последовательно ли применяется для всех массивов данных, используемых для создания, оптимизации и валидации модели?

– Надлежащим ли образом описаны методы моделирования на основе многопараметрового анализа данных, включая краткое обоснование выбора выбранного алгоритма?

– Согласны ли вы с выбором переменных, которые были включены в модели? Сравните с результатами оценки риска. Есть ли соответствующие источники вариации, не включенные в модель, и если да, то обосновано ли данное действие?

– В отношении PLS-моделей, соответствует ли PLS-модель целевому назначению? Оптимален ли уровень сложности модели? Примечание: сложность PLS-модели обычно соответствует количеству

PLS (латентных) факторов, приводящих к среднему квадратичному отклонению кросс-валидации самого низкого уровня. Сложность модели (количество PLS факторов, используемых для построения модели) должна быть продемонстрирована на графике, отражающем коэффициенты регрессии каждой переменной

– Могут ли долевыми соотношения (высокая/низкая) переменных в модели объясняться существующими научными знаниями или обоснованием относительно таких переменных и/или производственного процесса?

– Оценена ли MVDA-модель статистически на предмет пригодности и прогностической способности? Стандартная погрешность прогнозирования должна быть рассмотрена в сравнении с точностью эталонного аналитического метода.

– Предложена ли схема проверки модели в отношении всего жизненного цикла продукта? Было ли определено, какие критерии послужат фактором, обуславливающим необходимость в обновлении модели, и адекватны ли такие критерии?

#### 4. Пространство проектных параметров (DS)

Аспекты, подлежащие рассмотрению при предложении Пространства проектных параметров, включают в себя следующее:

– Представил ли заявитель достаточные данные, подтверждающие применимость предложенного Пространства проектных параметров? (Оценка рисков, экспериментальные данные, модели, которые были статистически оценены и проверены в полном масштабе)

– В разработки Пространства проектных параметров в лаборатории или на экспериментальной основе, продемонстрировал ли заявитель его применимость для использования в промышленном

масштабе путем применения коэффициентов масштабирования или независимых экспериментов, или была ли независимость параметров от масштаба продемонстрирована иным образом? Коэффициенты масштабирования могут использоваться на основе данных из различных источников или прошлого опыта. Рассмотрел ли заявитель потенциальные риски в рамках увеличения масштабов производства и используется ли соответствующая стратегия контроля для управления такими рисками?

– Учел ли заявитель все критические аспекты качества при разработке Пространства проектных параметров? (См. оценку рисков и результатов экспериментальной деятельности)

– Служит ли стратегия контроля дополнительным фактором в поддержку предлагаемого Пространства проектных параметров?

– Все ли критические параметры выявлены в рамках реализации Пространства проектных параметров? Если нет, то имеется ли в этом отношении соответствующее обоснование?

**Сфера дизайна и протоколы управления изменениями (если применимо).**

Настоящее дополнение представляет собой выдержку из основного раздела Отчета о критической оценке, целью которого является краткое обобщение всех аспектов, согласованных в досье, необходимых для обеспечения пострегистрационной гибкости регулирующей деятельности. Дополнение может использоваться инспекторами в качестве основы для оценки пострегистрационных заявлений на внесение изменений.

## **1. Активная фармацевтическая субстанция**

### **1.1. Сфера дизайна для АФС**

Представление сферы дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменений) в табличном формате.

### **1.2. Протоколы управления изменениями для АФС**

Описание изменений, включенных в согласованный протокол, а также категории согласованных вариаций для отчетности по внедрению изменений.

## **2. Лекарственный препарат**

### **2.1. сфера дизайна для лекарственного препарата**

Представление сферы дизайна (характеристики и соответствующие диапазоны их изменений) в табличном формате.

### **2.2. Протоколы управления изменениями в отношении лекарственного препарата**

Описание изменений, включенных в согласованный протокол, а также категории согласованных вариаций для отчетности по внедрению изменений.