|  |
| --- |
|  Приложение 3 к правилам проведения экспертизы лекарственных средств |

### Перечень документов, предоставляемых для экспертизы в формате Общего технического документа

      Сноска. Приложение 3 - в редакции приказа Министра здравоохранения РК от 14.04.2023 [№ 70](https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2300032327#z142) (вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования).

|  |  |
| --- | --- |
| № п/п | Наименование документов |
| Модуль 1.\* |
| 1.1. | Общая документация |
| 1.2.1. | Сертификат на фармацевтический продукт согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения (нотариально засвидетельствованный) (при наличии) или Сертификат (регистрационное удостоверение) о регистрации в стране-производителе (нотариально засвидетельствованный (при наличии) |
| Сертификат GMP (с указанием даты и результатов последней инспекции) (нотариально засвидетельствованный) или адрес сайта реестра выданных уполномоченным органом сертификатов соответствия требованиям GMP (например, EudraGMP) в информационно-коммуникационной сети "Интернет" |
| 1.2.2. | Лицензионный договор (соглашение) на право производства (до истечения срока действия патента на оригинальный препарат) |
| 1.2.3. | Сведения о регистрации лекарственного средства в других странах с указанием номера и даты регистрационного удостоверения (или копии сертификата или регистрационного удостоверения) |
| 1.2.4. | Копия охранного документа на товарный знак |
| 1.2.5. | Декларация о том, что в проектах общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению лекарственного средства (листок-вкладыш) (далее – ОХЛП и Инструкция ЛС)воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата отсутствуют отличия от действующих ОХЛП и Инструкции ЛС оригинального (референтного) лекарственного препарата, за исключением отличий информации о производителе, сроке годности, составе вспомогательных веществ незначимые различия в биодоступности или фармакокинетике. |
| 1.2.6. | Резюме (до 5 страниц) обоснований и фактов, показывающих, что лекарственный препарат является воспроизведенным, гибридным или биоаналогичным (биоподобным) лекарственным препаратом соответствующего оригинального (биологического) лекарственного препарата. |
| 1.3. | Общая характеристика лекарственного средства, инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш), маркировка (цветные макеты): |
| 1.3.1. | Общая характеристика лекарственного препарата с датой последнего пересмотра |
| 1.3.2. | Утвержденная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства (для организаций-производителей стран Содружества Независимых Государств), заверенная организацией-производителем |
| 1.3.3. | Проекты общей характеристики лекарственного средства (ОХЛС), инструкции по медицинскому применению лекарственного средства (листок-вкладыш) на казахском и русском языках |
| 1.3.4 | Текст маркировки первичной и вторичной упаковок, этикеток, стикеров на казахском и русском языках |
| 1.3.5. | Цветные макеты потребительских упаковок, этикеток, стикеров в электронном виде в формате jpeg (джипег) в масштабе 1:1 |
| 1.3.6. | Построчное (расположенное параллельно на одном листе) сравнение действующих ОХЛП и Инструкции ЛС оригинального (референтного) лекарственного препарата и проектов ОХЛП и Инструкции ЛС воспроизведенного, гибридного или биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата с выделением и обоснованием всех отличий. |
| 1.3.7. | Ведомость изменений с указанием построчно расположенного сравнения вносимых изменений с утверждҰнной версией. |
| 1.4. | Информация об экспертах |
| 1.4.1. | Информация об эксперте по качеству |
| 1.4.2. | Информация об эксперте по доклиническим данным |
| 1.4.3. | Информация об эксперте по клиническим данным |
| 1.5. | Оценка потенциальной опасности для окружающей среды |
| 1.5.1 | Лекарственные препараты, содержащие или полученные из геномодифицированных организмов |
| 1.6. | Информация относительно фармаконадзора заявителя в Республике Казахстан |
| 1.6.1 | Мастер файл системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (представляется в случае, когда держатель регистрационного удостоверения впервые подает заявку на регистрацию лекарственного препарата) или краткаяхарактеристика системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения (при перерегистрации) включающая:доказательство того, что держатель регистрационного удостоверения имеет в своем распоряжении уполномоченное лицо за глобальный фармаконадзор;контактные данные уполномоченного лица за глобальный фармаконадзор;декларацию, подписанную держателем регистрационного удостоверения о том, что он имеет систему фармаконадзора для выполнения задач и обязанностей по пострегистрационному контролю безопасности лекарственных средств;ссылку на место (адрес), где хранится мастер-файл системы фармаконадзора |
| 1.6.2 | Периодически обновляемый отчет по безопасности (при перерегистрации) |
| 1.6.3 | План управления рисками (для оригинального лекарственного препарата, биоаналогичного, биологического, биотехнологического, а также иммунологического лекарственного препарата) |
| 1.6.4 | Документ, подтверждающий что держатель регистрационного удостоверения имеет уполномоченное (контактное) лицо за фармаконадзор на территории Республики Казахстан |
| Модуль 2.\* |
|  | Резюме общего технического документа |
| 2.1. | Содержание модулей 2-5 |
| 2.2. | Введение в общий технический документ |
| 2.3. | Общий отчет по качеству |
| 2.3.S | Активная фармацевтическая субстанция |
| 2.3.S.1 | Общая информация |
| 2.3.S.2 | Производство |
| 2.3.S.3 | Характеристика |
| 2.3.S.4 | Контроль активного вещества |
| 2.3.S.5 | Стандартные образцы или вещества |
| 2.3.S.6 | Система упаковка (укупорка) |
| 2.3.S.7 | Стабильность |
| 2.3.Р | Лекарственный препарат |
| 2.3.Р.1 | Описание и состав лекарственного препарата |
| 2.3.Р.2 | Фармацевтическая разработка |
| 2.3.Р.3 | Производство |
| 2.3.Р.4 | Контроль вспомогательных веществ |
| 2.3.Р.5 | Контроль лекарственного препарата |
| 2.3.Р.6 | Стандартные образцы или вещества |
| 2.3.Р.7 | Система упаковка (укупорка) |
| 2.3.Р.8 | Стабильность |
| 2.3.А | Дополнения |
| 2.3.А.1 | Технические средства и оборудование |
| 2.3.А.2 | Оценка безопасности относительно посторонних микроорганизмов |
| 2.3.А.3 | Новые вспомогательные вещества |
| 2.3.R | Региональная информация |
| 2.4. | Обзор доклинических данных |
| 2.5. | Обзор клинических данных |
| 2.6. | Резюме по доклиническим данным |
| 2.6.1. | Резюме фармакологических данных в текстовом формате |
| 2.6.2. | Резюме фармакологических данных в виде таблиц |
| 2.6.3. | Резюме фармакокинетических данных в текстовом формате |
| 2.6.4. | Резюме фармакокинетических данных в виде таблиц |
| 2.6.5. | Резюме токсикологических данных в текстовом формате |
| 2.6.6. | Резюме токсикологических данных в виде таблиц |
| 2.7. | Резюме клинических данных |
| 2.7.1. | Резюме биофармацевтических исследований и связанных с ними аналитических методов |
| 2.7.2. | Резюме исследований по клинической фармакологии |
| 2.7.3. | Резюме по клинической эффективности |
| 2.7.4. | Резюме по клинической безопасности |
| 2.7.5. | Копия использованных литературных источников |
| 2.7.6. | Короткие обзоры индивидуальных исследований |
| Модуль 3. Качество\* |
| 3.1. | Содержание |
| 3.2. | Основные данные |
| 3.2.S. | Лекарственная субстанция (для лекарственных препаратов, которые содержат более одного активного вещества, информация предоставляется в полном объеме относительно каждого из них)\*\* |
| 3.2.S.1. | Общая информация\*\* |
| 3.2.S.1.1. | Название\*\* |
| 3.2.S.1.2. | Структура\*\* |
| 3.2.S.1.3. | Общие свойства\*\* |
| 3.2.S.2. | Производство |
| 3.2.S.2.1. | Производитель\*\* |
| 3.2.S.2.2. | Описание производственного процесса и его контроль |
| 3.2.S.2.3. | Контроль исходных материалов |
| 3.2.S.2.4. | Контроль критических этапов и промежуточной продукции |
| 3.2.S.2.5. | Валидация процесса и (или) его оценка |
| 3.2.S.2.6. | Разработка производственного процесса |
| 3.2.S.3. | Характеристика\*\* |
| 3.2.S.3.1. | Доказательство структуры и характеристики |
| 3.2.S.3.2. | Примеси\*\* |
| 3.2.S.4. | Контроль активного вещества\*\* |
| 3.2.S.4.1. | Спецификация\*\* |
| 3.2.S.4.2. | Аналитические методики\*\* |
| 3.2.S.4.3. | Валидация аналитических методик\*\*\* |
| 3.2.S.4.4. | Анализы серий\*\* |
| 3.2.S.4.5. | Обоснование спецификации |
| 3.2.S.5. | Стандартные образцы или вещества |
| 3.2.S.6. | Система упаковка (укупорка)\*\* |
| 3.2.S.7. | Стабильность\*\* |
| 3.2.S.7.1. | Резюме относительно стабильности и выводы\*\* |
| 3.2.S.7.2. | Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности\*\* |
| 3.2.S.7.3. | Данные о стабильности\*\* |
| 3.2.Р. | Лекарственный препарат |
| 3.2.Р.1. | Описание и состав лекарственного препарата |
| 3.2.Р.2. | Фармацевтическая разработка |
| 3.2.Р.2.1. | Составные вещества лекарственного препарата |
| 3.2.Р.2.1.1. | Лекарственная субстанция |
| 3.2.Р.2.1.2. | Вспомогательные вещества |
| 3.2.Р.2.2. | Лекарственный препарат |
| 3.2.Р.2.2.1. | Разработка состава |
| 3.2.Р.2.2.2. | Излишки |
| 3.2.Р.2.2.3. | Физико-химические и биологические свойства |
| 3.2.Р.2.3. | Разработка производственного процесса |
| 3.2.Р.2.4. | Система упаковка (укупорка) |
| 3.2.Р.2.5. | Микробиологические характеристики |
| 3.2.Р.2.6. | Совместимость |
| 3.2.Р.3. | Производство |
| 3.2.Р.3.1. | Производитель (Производители) |
| 3.2.Р.3.2. | Состав на серию |
| 3.2.Р.3.3. | Описание производственного процесса и контроля процесса |
| 3.2.Р.3.4. | Контроль критических этапов и промежуточной продукции |
| 3.2.Р.3.5. | Валидация процесса и (или) его оценка\*\*\*\* |
| 3.2.Р.4. | Контроль вспомогательных веществ |
| 3.2.Р.4.1. | Спецификации |
| 3.2.Р.4.2. | Аналитические методики |
| 3.2.Р.4.3. | Валидация аналитических методик\*\*\* |
| 3.2.Р.4.4. | Обоснование спецификаций |
| 3.2.Р.4.5. | Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения (при использовании ВВ животного или человеческого происхождения предоставляется сертификаты вирусной, бактериологической и прионовой безопасности) |
| 3.2.Р.4.6. | Новые вспомогательные вещества |
| 3.2.Р.5. | Контроль лекарственного препарата |
| 3.2.Р.5.1. | Спецификация (Спецификации) |
| 3.2.Р.5.2. | Аналитические методики |
|  | Утвержденный нормативный документ по контролю качества и безопасности в электронном виде в формате doc (при перерегистрации дополнительно копию утвержденного нормативного документа в Республике Казахстан) |
| 3.2.Р.5.3. | Валидация аналитических методик |
| 3.2.Р.5.4. | Анализы серий |
| 3.2.Р.5.5. | Характеристика примесей |
| 3.2.Р.5.6. | Обоснования спецификации(й) |
| 3.2.Р.6. | Стандартные образцы и вещества |
| 3.2.Р.7. | Система упаковка (укупорка) |
| 3.2.Р.8. | Стабильность |
| 3.2.Р.8.1. | Резюме и вывод о стабильности |
| 3.2.Р.8.2. | Протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности |
| 3.2.Р.8.3. | Данные о стабильности |
| 3.2.А. | Дополнения |
| 3.2.А.1. | Технические средства и оборудование |
| 3.2.А.2. | Оценка безопасности относительно посторонних микроорганизмов |
| 3.2.А.3. | Новые вспомогательные вещества |
| 3.2.R. | Региональная информация |
| 3.3. | Копия использованных литературных источников |
| Модуль 4. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях |
| 4.1. | Содержание |
| 4.2. | Отчеты об исследованиях |
| 4.2.1. | Фармакология |
| 4.2.1.1. | Первичная фармакодинамика |
| 4.2.1.2. | Вторичная фармакодинамика |
| 4.2.1.3. | Фармакологическая безопасность |
| 4.2.1.4. | Фармакодинамические лекарственные взаимодействия |
| 4.2.2. | Фармакокинетика |
| 4.2.2.1. | Аналитические методики и отчеты по валидации |
| 4.2.2.2. | Абсорбция |
| 4.2.2.3. | Распределение |
| 4.2.2.4. | Метаболизм |
| 4.2.2.5. | Экскреция (выведение) |
| 4.2.2.6. | Фармакокинетические лекарственные взаимодействия |
| 4.2.2.7. | Другие фармакокинетические исследования |
| 4.2.3. | Токсикология |
| 4.2.3.1. | Токсичность при однократном введении |
| 4.2.3.2. | Токсичность при многократном введении |
| 4.2.3.3. | Генотоксичность (ин-витро, ин-виво, токсикокинетическая оценка) |
| 4.2.3.4. | Канцерогенность (долгосрочные исследования; краткосрочные или среднесрочные исследования) |
| 4.2.3.5. | Репродуктивная и онтогенетическая токсичность: фертильность и раннее эмбриональное развитие, эмбрио-фетальное развитие; пренатальное и постнатальное развитие; исследования, на неполовозрелом потомстве с последующим наблюдением |
| 4.2.3.6. | Местная переносимость |
| 4.2.3.7. | Другие исследования токсичности: антигенность, иммунотоксичность, исследования механизма действия, лекарственная зависимость, метаболиты, примеси и др. |
| 4.3. | Копия использованных литературных источников |
| Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях и (или) испытаниях\*\*\*\*\* |
| 5.1. | Содержание |
| 5.2. | Перечень всех клинических исследований (испытаний) в виде таблиц (название исследований с переводом на русский язык) |
| 5.3. | Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях) |
| 5.3.1. | Отчеты о биофармацевтических исследованиях: отчет исследований по биодоступности; отчет сравнительных исследований по биодоступности и биоэквивалентности; отчет по корреляции исследований ин-витро, ин-виво; отчет по биоаналитическим и аналитическим методам |
| 5.3.2. | Отчеты исследований по фармакокинетике при использовании биоматериалов человека: отчет исследований связывания с белками; отчет исследований печеночного метаболизма и взаимодействий; отчет по исследованиям с использованием биоматериалов человека |
| 5.3.3. | Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека: отчет исследований фармакокинетики у здоровых добровольцев и исследованию первичной переносимости; отчет исследований фармакокинетики у пациентов и исследованию первичной переносимости; отчет исследований внутреннего фактора фармакокинетических исследований; отчет исследований внешнего фактора фармакокинетических исследований; отчет исследований фармакокинетики в различных популяциях |
| 5.3.4. | Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека: отчет исследований фармакодинамики и фармакокинетики (фармакодинамики) у здоровых добровольцев; отчет исследований фармакодинамики и фармакокинетики (фармакодинамики) у пациентов |
| 5.3.5. | Отчеты об исследовании эффективности и безопасности: отчет контролируемых клинических исследований по заявленным показаниям; отчет неконтролируемых клинических исследований; отчеты анализа данных более чем одного исследования, включая любые формальные интегрированные анализы, метаанализы и перекрестные анализы; отчеты по другим исследованиям |
| 5.3.6. | Отчеты о пострегистрационном опыте применения |
| 5.3.7. | Образцы индивидуальных регистрационных форм и индивидуальные списки пациентов |
| 5.4. | Копия использованных литературных источниковСкачать |

      Примечание:
\* При перерегистрации, осуществляемой в соответствии с [приказом](https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022175#z4) Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-16 "Об утверждении правил государственной регистрации, перерегистрации лекарственного средства или медицинского изделия, внесения изменений в регистрационное досье лекарственного средства или медицинского изделия" (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под 22175) предоставляются модули 1-3. Закрытые части драг мастер - файла предоставляются по запросу экспертной организации в ходе экспертных работ.
\*\* При перерегистрации предоставляются результаты стабильности, сертификаты качества (сертификат анализа, протокол испытании) для серий, произведенных в пострегистрационный период активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата. Если отдельные части документации не включены в досье, в соответствующем разделе необходимо представить обоснование. Для препаратов животного происхождения в разделе 3.2.S необходимо представить следующие дополнительные сведения: данные относительно вида, возраста, рациона животных, от которых получено сырье; данные о характере (категории) ткани, из которой получено сырье для производства лекарственного препарата, с точки зрения его опасности относительно содержания прионов;
технологическая схема обработки сырья с указанием экстрагентов и технологических параметров; методы контроля качества сырья, включая методы выявления прионов в лекарственном препарате (при необходимости). Допускается предоставление документов Модулей 3, 4, 5 на английском языке с переводом на русский язык следующих разделов Модуля: спецификации (3.2.P.5.1.), аналитические методики (3.2.Р.5.2.), обоснование спецификаций (3.2.Р.5.6.).
\*\*\* Для фармакопейных методик предоставляются данные верификации.
\*\*\*\* Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, включает
моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами).
\*\*\*\*\* для каждого клинического исследования (в т.ч. исследования биоэквивалентности) предоставляются: утвержденный протокол исследования, утвержденный отчет исследования, разрешение регуляторного органа на проведение исследования (при наличии), одобрение этической комиссии, копию договора страхования ответственности спонсора в случае причинения вреда жизни и здоровью субъекта исследования, копии индивидуальных регистрационных карт субъектов исследования (для международных, многоцентровых клинических исследований 20%), хроматограммы (при предоставлении исследования биоэквивалентности), копии договоров между спонсором клинического исследования и исследовательским центром (контрактной исследовательской организацией) (в случае необходимости после изъятия конфиденциальной информации).