



Специализированная фармакологическая экспертиза: основные замечания

**Управление фармакологической экспертизы
РГП «НЦЭЛС, ИМН и МТ»**



**1. Данные, подтверждающие безопасность и эффективность
заявленного препарата в соответствии с требованиями приказа МЗ
РК №735, при государственной регистрации:**

- 1) - оригинального препарата (п. 15)**
 - 2) - препарата-генерика в зависимости от фармакологических свойств и лекарственной формы (п.п. 24-28)**
 - 3) - препарата-биосимиляра (п.23)**
 - 4) - гомеопатических лекарственных средств (п. 30)**
 - 5) - препаратов, растительного происхождения (п. 18)**
 - 6) - лекарственные средства с фиксированной комбинацией известных активных веществ, которые ранее не применялись в данном сочетании с терапевтической целью (п. 17)**
 - 7) - лекарственные средства, содержащие витамины и (или) представляющие собой комплекс витаминов и (или) витаминов и минералов (п. 29)**
- - **- Формат отчетов доклинических и клинических исследований лекарственных средств.**



Оригинальный препарат (п. 15): полные модули 2, 4, 5

Замечания: предоставляется

Модуль 2.

	Резюме ОТД
2.1.	Содержание модулей 2.3.4.5
2.2.	Введение в ОТД
2.3.	Общий отчет по качеству
2.4.	Обзор доклинических данных
2.5.	Обзор клинических данных

Не предоставляются (заращиваются на этапе специализированной экспертизы; влияет на сроки)

Полные модули 2, 4, 5



Препарат-генерик (п.п. 24-28)

(в зависимости от фармакологических свойств и лекарственной формы Модули 4, 5)

1. BO3 (Fortieth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva, World Health Organization. WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, Annex 7.)

- **Documentation of equivalence for marketing authorization**
- Suitable test methods to assess equivalence are:
 - — **comparative pharmacokinetic studies in humans**, in which the active pharmaceutical ingredient (API) and/or its metabolite(s) are measured as a function of time in an accessible biological fluid such as blood, plasma, serum or urine to obtain pharmacokinetic measures, such as AUC and C_{max} that are reflective of the systemic exposure;
 - — **comparative pharmacodynamic studies** in humans;
 - — **comparative clinical trials**; and
 - — *comparative in vitro tests*.



Препарат-генерик (п.п. 24-28)

(в зависимости от фармакологических свойств и лекарственной формы Модули 4, 5)

2. EMA

1. Article 10, DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001, on the Community code relating to medicinal products for human use
2. Volume 2A - Procedures for marketing authorisation, Chapter 1 - Marketing Authorisation (updated version - November 2005)
3. Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents, CPMP/EWP/239/95 final
4. Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: section ii (pharmacokinetic and clinical evaluation), CPMP/EWP/280/96 Corr
5. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product, 21 July 2011, EMA/CHMP/806058/2009



Препарат-генерик (п.п. 24-28)

(в зависимости от фармакологических свойств и лекарственной формы Модули 4, 5)

3. FDA США (TITLE 21--FOOD AND DRUGS, PART 320 BIOAVAILABILITY AND BIOEQUIVALENCE REQUIREMENTS)

(1)(i) **An in vivo test in humans in which the concentration of the active ingredient or active moiety, and, when appropriate, its active metabolite(s), in whole blood, plasma, serum, or other appropriate biological fluid is measured as a function of time. ...**

(3) **An in vivo test in humans in which an appropriate acute pharmacological effect of the active moiety, and, when appropriate, its active metabolite(s), are measured as a function of time if such effect can be measured with sufficient accuracy, sensitivity, and reproducibility.**

(4) **Well-controlled clinical trials that establish the safety and effectiveness of the drug product, for purposes of measuring bioavailability, or appropriately designed comparative clinical trials, for purposes of demonstrating bioequivalence.**

This approach may also be considered sufficiently accurate **for measuring bioavailability or demonstrating bioequivalence of dosage forms intended to deliver the active moiety locally, e.g., topical preparations for the skin, eye, and mucous membranes; oral dosage forms not intended to be absorbed, e.g., an antacid or radiopaque medium; and bronchodilators administered by inhalation** if the onset and duration of pharmacological activity are defined.

(5) A currently available **in vitro test** acceptable to FDA (usually a dissolution rate test) that ensures human in vivo bioavailability.



Исследования биоэквивалентности

Замечания

- **Предоставление сокращенных отчетов исследований биоэквивалентности**
- **Не предоставляются или отсутствуют:**
 - Протокол исследования (одобренная версия)
 - Валидация биоаналитических методик
 - Хроматограммы добровольцев, фармакокинетические кривые или плохое качество сканированных копий
 - Неполная/некорректная информация о тест- и/или референс-препарате (серия, срок годности, производитель, страна-производитель, торговое название препарата, некорректный выбор препарата-сравнения)
 - Данные о добровольцах, выбывших из исследования;
 - Статистический анализ
 - Информация об исследователе, месте проведения, периоде проведения исследований



Исследования терапевтической эквивалентности

Замечания

1. Предоставляются полные отчеты
2. Протокол исследования (одобренная версия)
3. Неполная/некорректная информация о тест- и/или референс-препарате (серия, срок годности, производитель, страна-производитель, некорректный выбор препарата-сравнения)
4. Критерии включения/исключения;
5. Статистический анализ
6. Не четко указываются первичные и вторичные точки оценки эффективности
7. Отсутствие описания динамики изменений в лабораторных, клинических параметрах и др. показателей, использованных для оценки эффективности (УЗИ, ЭКГ, велэргометрия и др)
8. Отсутствует мониторинг ПД
9. Отсутствуют результаты исследования, выводы и/ или заключение
10. Предоставляются недостоверные данные



Препараты-биосимиляры (п.23)

В регистрационном досье отсутствуют или в неполном объеме предоставляются следующие данные:

- 1) **сравнительные характеристики производства , качества** активных веществ и готового продукта биосимиляра и оригинального препарата (банк клеток, примеси, первичная, вторичная, третичная и четвертичная структуры молекул, молекулярной массы, вспомогательных веществ и др.)
- 2) отчеты **сравнительных доклинических исследований** биосимиляра и оригинального препарата (ин-витро, ин-виво, на моделях);
- 3) отчеты **сравнительных клинических исследований** безопасности и эффективности, иммуногенности биосимиляра и оригинального препарата
- 4) **фармаконадзор и план управления рисками** на заявляемый препарат для обеспечения надлежащего мониторинга побочных действий и оценки соотношения польза/риск в постмаркетинговом периоде;



Протоколы и Отчеты доклинических и клинических исследований лекарственных средств (оригинальных препаратов, генериков, биосимиляров)

- 1) Отсутствие идентификации исследования (код исследования; недостоверные ссылки на регистры клинических исследований)
- 2) Отсутствие идентификации страниц
- 3) Отсутствие подписей исследователей, спонсора
- 4) Отсутствие информации о месте проведения исследования, главном исследователе
- 5) Отсутствие приложений к отчету
- 6) Информация об Этической комиссии, выдавшей разрешение; разрешение ЭК
- 7) Разрешение регуляторного органа



Инструкция по медицинскому применению препарата

- **Обоснование показаний к применению, указанных в инструкции по медицинскому применению препарата**

- 1. Вся информация указанная в инструкции по медицинскому применению должна соответствовать данным исследований, представленных в регистрационном досье, и Общей характеристике препарата, с датой последнего пересмотра (в случае ЛС производителей стран СНГ - утверждённой инструкции по медицинскому применению в стране-производителе).**
- 2. Информация в проекте инструкции по медицинскому применению ЛС сверяется с информацией на сайтах регуляторных органов других стран – FDA USA www.fda.gov, ЕМА www.ema.europa.eu, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" www.regmed.ru и др.**



Инструкция по медицинскому применению препарата

- **Следующие разделы инструкции по медицинскому применению лекарственных средств должны соответствовать АНД и макетам упаковок:**
- - Лекарственная форма
- - Состав
- - Описание
- - Условия хранения
- - Срок хранения (срок хранения после первого вскрытия)
- - Форма выпуска и упаковка
- - Производитель
- - Владелец регистрационного удостоверения.



Инструкция по медицинскому применению препарата

- 1) Постановления Правительства Республики Казахстан от 14 июля 2010 года № 712 «Об утверждении Технического регламента «Требования к безопасности лекарственных средств»;
- 2) Постановления Правительства Республики Казахстан от 23 мая 2007 года № 413 «Об утверждении Правил исключения из-под контроля лекарственных препаратов, содержащих малое количество наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, из которых указанные средства и вещества не могут быть извлечены легкодоступными способами, и списка указанных препаратов (с дополнениями по состоянию на 30.11.2010 г.);
- 3) Постановления Правительства Республики Казахстан от 5 декабря 2011 года № 1460 «Об утверждении Правил отнесения лекарственных средств к рецептурному или безрецептурному отпуску»
- 4) Приказа МЗ РК №423 от 3 августа 2010 г. «О мерах по повышению безопасного применения моно- и комбинированных препаратов парацетамола, комбинированных препаратов, содержащих фармакологически несовместимые компоненты;
- 5) Приказа и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 ноября 2009 года № 670 «Об утверждении Перечня красителей и вспомогательных веществ, запрещённых к применению в Республике Казахстан»;
- 6) Приказа Председателя Комитета фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 21 мая 2009 года № 170 «Об отзыве некоторых регистрационных удостоверений лекарственных средств (с изменениями 15.07.2009 г.).



Инструкция по медицинскому применению препарат

**МНН и АТХ Код в соответствии с рекомендациями
ВОЗ (на сайте dari.kz)**

Длительное согласование с головным офисом

**Длительная оплата перевода на государственный
язык**



2. Документ «Описание системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и управления рисками»

1. Необходимо предоставлять копию документа с оригинала за подписью сотрудников, ответственных за фармаконадзор (с головного офиса владельца рег. удостоверения)
2. Предоставляется документ, в котором не описаны взаимодействие отдела фармаконадзора с другими отделами, задействованных в систему фармаконадзору, в т.ч. с системой локального фармаконадзора в странах, в которых зарегистрированы препараты владельца рег. удостоверения
3. Отсутствие информации об ответственном лице за фармаконадзор (глобальный, локальный);
4. Не описываются методы сбора информации о выявляемых побочных реакциях на ЛС;



Документ «Описание системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения и управления рисками»

1. Отсутствие или/и непредставление Плана управления рисками и минимизации рисков (оригинальный препарат; биосимиляр, генерики; требующие дополнительных мероприятий минимизации рисков при наличии информации о рисках, связанных с оригинальным (референс) препаратом;)
2. Несвоевременное информирование об изменениях профиля безопасности препаратов в стране-производителе или др. странах (ограничения показаний, новые противопоказания, побочные действия, особые указания, отзыв с рынка, приостановление);



Периодически обновляемые отчеты по безопасности

При перерегистрации препарата

1. Не предоставляются PSUR (делается запрос на этапе специализированной экспертизы)
2. Плохое качество PSUR: неинформативный, отсутствуют данные мониторинга ПД заявляемого препарата, отсутствуют подпись лица, ответственного за фармаконадзор, отсутствует информация об изменении профиля безопасности, нет анализа соотношения польза-риск, выводов, заключений;

После регистрации препарата

Выполнение владельцами регистрационных удостоверений требований НПА, регламентирующих постмаркетинговый надзор безопасности лекарственных средств в РК.

1. Не предоставляется PSUR в установленные периоды нахождения препарата на рынке в РК (приказ МЗ РК №735)



- Письма о приостановке экспертных работ должны быть
 - 1) с обоснованием причин
 - 2) за подписью главы представительства