

Научные обзоры и обоснования, как инструмент сокращения временных и материальных расходов на регистрацию лекарственного препарата.

Место в регистрационном досье, включая STD-формат.

Кузнецов А.Л.,
директор по регуляторным вопросам компании «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

Обоснование - *приведение убедительных аргументов или доводов, в силу которых следует принять какое-либо утверждение или концепцию.*



Научный обзор - *документ, содержащий систематизированные научные данные по определенной теме, полученные в результате анализа первоисточников, позволяющий дать оценку состояния определенной проблемы и определить возможные перспективы ее развития.*

Регистрация лекарственного препарата, законодательная база РФ

«Регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения предоставляется в форме общего технического документа» (п.3 ст.18 ФЗ-61).

введено с 01.01.2016 Федеральным законом от 22.12.2014 N 429-ФЗ)

Общий технический документ (ОТД) - комплект документов и материалов, состоящий из нескольких разделов - документации административного характера, химической, фармацевтической и биологической документации, фармакологической, токсикологической документации, клинической документации и представляемый одновременно с заявлением о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения в формате, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти

В настоящее время формат не установлен.

Есть содержание

Раздел документации административного характера (п.4)

Раздел химической, фармацевтической и биологической документации (п.5)

включает в себя документы, содержащие информацию о фармацевтической субстанции и лекарственном препарате для медицинского применения, процессе его производства и методах контроля качества.

Раздел фармакологической, токсикологической документации (п.6)

включает в себя **отчеты** о результатах доклинических исследований лекарственного средства для медицинского применения, в том числе:

- 1) **отчет** о фармакодинамических исследованиях;
- 2) **отчет** о фармакокинетических исследованиях;
- 3) **отчет** о токсикологических исследованиях.

Раздел клинической документации (п.7)

включает в себя **отчеты** о результатах клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения в том числе:

- 1) **отчеты** об исследованиях биодоступности и биоэквивалентности, исследованиях, устанавливающих корреляцию результатов, полученных в условиях in vitro и in vivo;
- 2) **отчеты** о фармакокинетических исследованиях;
- 3) **отчеты** о фармакодинамических исследованиях;
- 4) **отчеты** о клинических исследованиях эффективности и безопасности;
- 5) **отчет** о пострегистрационном опыте применения (при наличии).

Отчет единственный вид документации при регистрации



Лекарственные препараты «старше» 20 лет

п.9, ст.18, ФЗ-61

«В отношении лекарственных препаратов, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет (за исключением биологических лекарственных препаратов), допускается включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения обзора научных работ о результатах доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований данных лекарственных препаратов, в том числе включая опыт их пострегистрационного применения».

Воспроизведенные лекарственные препараты

п.10, ст.18, ФЗ-61

«При государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов для медицинского применения допускается включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований лекарственных средств обзора научных работ о результатах доклинических исследований референтного лекарственного препарата ...»

п.11, ст.18, ФЗ-61

«...воспроизведенный лекарственный препарат для медицинского применения должен содержать такие же вспомогательные вещества в таких же количествах, как и референтный лекарственный препарат.

Если составы вспомогательных веществ различаются, заявитель должен представить доказательства того, что используемые в данных концентрациях вспомогательные вещества не влияют на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата... В случае, если заявитель не может представить такие доказательства ...он должен провести соответствующие исследования для доказательства отсутствия влияния разных вспомогательных веществ ... на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата ...».

Основные составляющие научного обзора по доклиническим исследованиям воспроизведенного ЛП

- Подтверждение того, что препарат, является воспроизведенным по отношению к соответствующему референтному (оригинальному) лекарственному препарату
- Подтверждение опыта медицинского применения на территории РФ более 20 лет (если применимо).
- Библиографические данные, содержащие результаты доклинических исследований референтного (оригинального) лекарственного препарата:



Основные обоснования при обзорах по доклиническим исследованиям для воспроизведенного ЛП

- При различии химических форм активного вещества от референтного препарата следует представить дополнительную информацию, доказывающую, что профили безопасности и эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата.
- При различиях в составе вспомогательных веществ - указать на их наличие и представить обоснование их значимости.
- Уделить особое внимание недостающим данным и представить обоснование, что подтверждение приемлемой безопасности и эффективности возможно без них и проведение дополнительных доклинических исследований является избыточным.

Источники данных по доклиническим исследованиям

- ✓ **публичные экспертные отчеты ЕМА, государств ЕС, США и других регуляторов;**
- ✓ **токсикологические базы данных;**
- ✓ **научная литература;**
- ✓ **другие.**

Комбинированные лекарственные препараты

п.12, ст.18, ФЗ-61

«При государственной регистрации комбинаций ранее зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения допускается включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований лекарственных средств обзора научных работ о результатах доклинических исследований референтных лекарственных препаратов, входящих в состав комбинации лекарственных препаратов и об отсутствии их взаимодействия в одной лекарственной форме».

Цели обоснования:

- Доказать потребность практической медицины в разрабатываемом комбинированном ЛП
(улучшение эффективности, безопасности, удобства)
- Доказать рациональность комбинации действующих веществ с различных точек зрения
- Доказать нецелесообразность проведения дополнительных/избыточных доклинических и клинических исследований

Особенность обзора по доклиническим исследованиям комбинированного ЛП

Прогнозирование по результатам изучения компонентов комбинации в научной литературе на основании возможных сходных свойств, общих субстратов и мишеней воздействия у отдельных компонентов:

- ✓ *риск фармацевтического взаимодействия,*
- ✓ *риск фармакологического взаимодействия,*
- ✓ *риск фармакокинетического взаимодействия,*
- ✓ *риск токсикологического взаимодействия.*

Составляющие научного обзора по клиническим исследованиям комбинированного ЛП

Результаты КИ, подтверждающие эффективность и безопасность применения каждого из действующих веществ (в виде монокомпонентных ЛП) по отдельности в терапии целевого заболевания

Результаты КИ, подтверждающие эффективность и безопасность совместного применения действующих веществ (в виде монокомпонентных ЛП) в терапии целевого заболевания

Результаты исследований, характеризующие пострегистрационный опыт применения других ЛП, содержащих те же действующие вещества

Оптимальная программа клинических исследований без избыточности при сохраненной доказательности.

Внесение изменений в регистрационные документы

п.1, ст.30, ФЗ-61

«В целях внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, заявитель представляет в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти заявление о внесении таких изменений по форме установленной уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, и приложенные к нему изменения в указанные документы, а также документы, подтверждающие необходимость внесения таких изменений».

п.8, ст.30, ФЗ-61

«Основанием для отказа во внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, является заключение уполномоченного федерального органа исполнительной власти о возможности снижения безопасности, качества, эффективности лекарственного средства в случае внесения таких изменений».

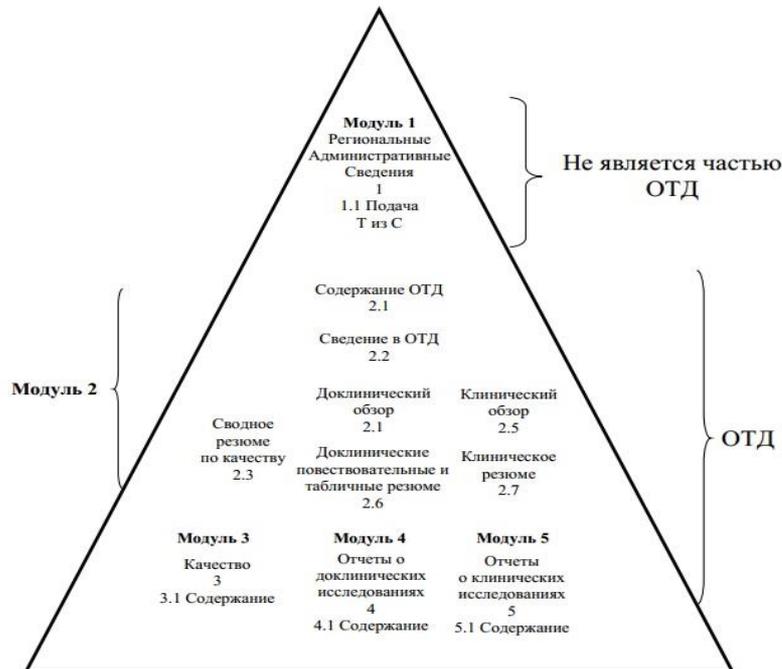
План обоснования при изменении состава вспомогательных веществ (пример)

- ✓ цель/причина вносимых изменений;
- ✓ информация, подтверждающая отсутствие влияния этого изменения на безопасность и эффективность препарата нового состава;
- ✓ сведения о показаниях и популяции пациентов, у которых была продемонстрирована безопасность этих вспомогательных веществ.

Евразийский Экономический Союз (ЕАЭС)

ЕАЭС

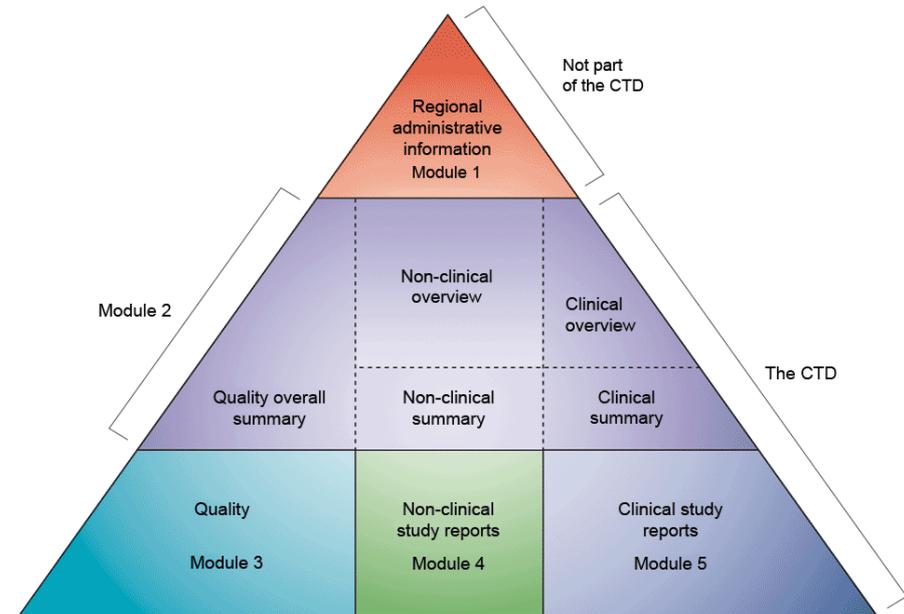
Структура общего технического документа для регистрации лекарственных препаратов медицинского назначения (*приложение №5 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения*)



ICH

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE
ORGANISATION OF THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT FOR THE
REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS
FOR HUMAN USE

M4



«Если отдельные части документации не включены в досье, в соответствующем разделе необходимо представить обоснование»*.

*** Перечень документов регистрационного досье, предоставляемых для экспертизы лекарственного препарата, произведенного в условиях Надлежащей производственной практики, в формате Общего технического документа (ОТД)** (приложение № 4 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения)

Регистрация воспроизведенных ЛП без доклинических данных (пример)

Доклинический обзор по фармакологии, фармакокинетики и токсикологии



Цель: обосновать отсутствие необходимости предоставления дополнительных данных



Требования:

- основанность на современных и достаточных данных;
- доклинические аспекты согласуются с ОХЛП референтного препарата;
- приемлемость профиля примесей.

Обзор в отношении клинических данных (по литературным источникам)



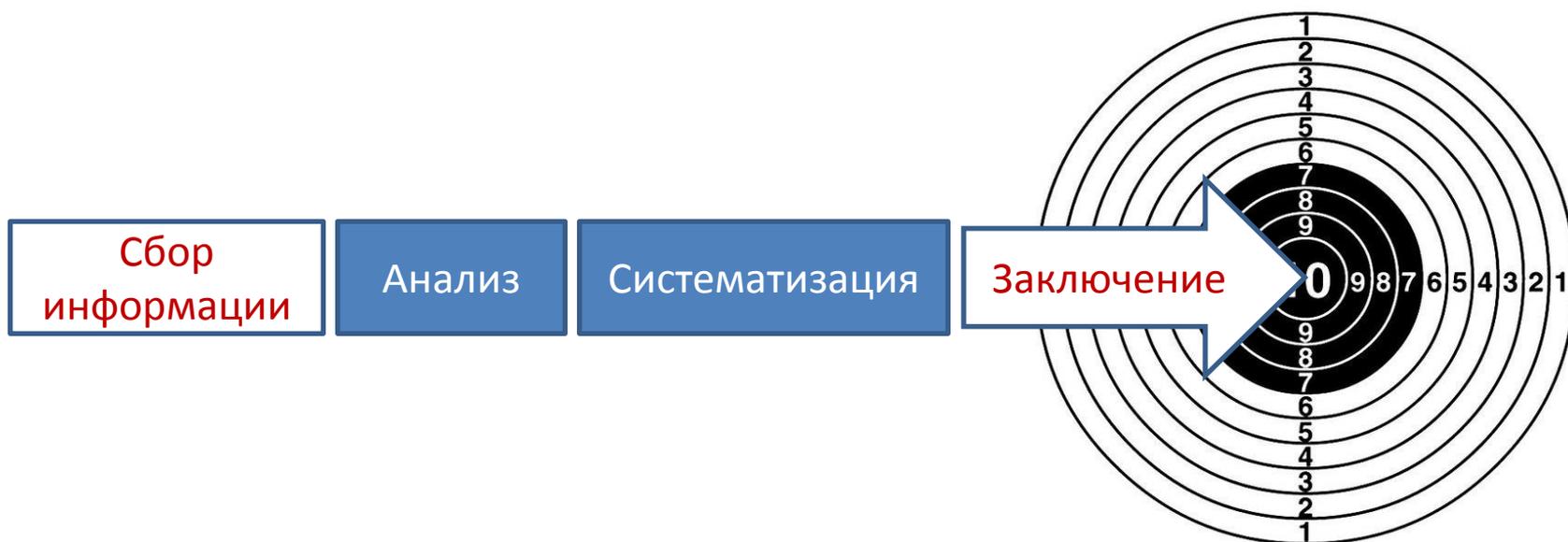
Цель: обосновать отсутствие необходимости предоставления дополнительных собственных результатов клинического исследования



Пример:

- Обосновать, что другая соль, производное действующего вещества по свойствам значительно не отличается от профиля безопасности и эффективности референтного препарата.

Процесс создания научного обзора / обоснования



Научный обзор/обоснование – это написанный научным языком труд профессионалов, содержащий, концентрированную информацию с выводами и отвечающий поставленной цели:

- **обоснование утверждения, концепции, программы,**
- **ориентация в информационном потоке**
- **ориентация в документальном потоке**
- **оценка состояния проблемы и тенденции ее развития.**