

СВОДКА
комментариев и предложений, поступивших по итогам общественного обсуждения
проекта рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии

Наименование проекта рекомендации: «Требования к оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей
в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска»

»

№ п/п	Комментарии и предложения, поступившие в рамках общественного обсуждения проекта рекомендации	Позиция департамента Евразийской экономической комиссии, ответственного за подготовку проекта рекомендации
Нязов Р.Р.		
П.1	Синтез активных фармацевтических субстанций (действующих веществ) предполагает применение химически активных веществ, реагентов, растворителей, катализаторов и других технологических добавок. <i>Целесообразно далее везде использовать «активная фармацевтическая субстанция» в соответствии с согласованным в принятых Правилах Союза</i> В результате химического синтеза или последующей деградации во всех фармацевтических субстанциях и соответствующих лекарственных препаратах образуются ДНК-реактивные (мутагенные) примеси (далее – мутагенные примеси). <i>Не рекомендуется такое сокращение, целесообразно использовать «мутагенные примеси», иначе возникает путаница (см. ниже)</i>	Учтено.
П.5	По всему тексту изменение лекарственной формы (состава или процесса производства) приводит к образованию новых продуктов деградации или <u>невыяненно-ослаблению</u> критериев приемлемости	Учтено. Редакция изменена, поскольку оба варианта допускают двойственную трактовку

	существующих продуктов деградации:	
П.6	лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья), лекарственные растительные препараты и неочищенные препараты животного и растительного происхождения.	Отклонено. Термин используется в документах Евразийской экономической комиссии
П.8	Применение настоящих Требований не распространяется на вещества, экстрагируемые из упаковки лекарственного средства <u>препарата</u> , однако их можно применять для оценки безопасности с целью ограничения потенциального канцерогенного риска. Принципы оценки риска, при необходимости, можно использовать в отношении примесей во вспомогательных веществах, используемых впервые в составе лекарственного препарата, и являющихся продуктами химического синтеза. <i>Согласно оригиналу.</i>	Учтено.
П.9	Настоящие Требования имеют отношение к <u>нормируют</u> ДНК-реактивны м веществам, которые даже в малых количествах способны оказывать прямое повреждающее действие на ДНК, приводя к мутациям и к возможному развитию рака. Данная разновидность мутагенных канцерогенов, как правило, обнаруживается в тесте обратных мутаций (мутагенности) у бактерий. Прочие разновидности генотоксикантов, не являющихся мутагенными, как правило, имеют пороговые механизмы и обычно не несут риск канцерогенности для человека при содержании <u>в</u> количествах, не превышающих общепринятые нормы по содержанию примесей. В связи с этим в целях ограничения возможного канцерогенного риска у человека,	Учтено , с редакторской правкой.

	обусловленного экспозицией потенциальных мутагенных примесей, проводят испытания на мутагенность у бактерий (<u>тест Эймса</u>), чтобы оценить мутагенный потенциал и необходимость контроля этих примесей.	Учено.
П.10	«коэффициент очистки» (purge factor) – отношение содержания примеси в начале процесса к уровню ее содержания на конечном этапе процесса, который получается путем непосредственного измерения или прогнозированием; <i>В оригинале: Очистка характеризует способность процесса снижать содержание примеси, а коэффициент очистки — это содержание примеси на вышестоящей точке производства, разделенное на содержание примеси на нижестоящей точке производства. Коэффициенты очистки можно измерять и прогнозировать.</i> «кумулятивное поступление» (cumulative intake) – совокупное поступление вещества, воздейственно <u>экспозиции</u> которого подвергается человек в течение длительного времени; «стратегия контроля» (control strategy) – спланированный в соответствии со знанием конкретного процесса и лекарственного средства перечень контрольных мер, обеспечивающих эффективность производственного процесса и качество лекарственного препарата. Стратегия может охватывать контроль параметров и характерных признаков, относящихся к материалам и компонентам фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, условия эксплуатации производственного объекта и оборудования, внутрипроизводственные меры контроля, спецификации на готовые препараты и соответствующие методы и частоту мониторинга и контроля; <i>Определение целесообразно взять из ранее одобренных документов, например по валидации процесса производства</i>	Учено. Учено. Учено. Не является замечанием, рассматривается как комментарий.

	готовых ЛП. «структурный признак» (structural alert) – химическая группа или фрагмент молекулы, ассоциированные с мутагенностью. В оригинале: В контексте настоящего руководства это химическая группа или молекулярная (суб)структура, ассоциированная с мутагенностью Целесообразно дополнить в соответствии с оригиналом: <i>Экспертное знание (Expert knowledge) – В контексте настоящих Требований экспертное знание можно определить как анализ имеющихся данных и использование любых других значимых сведений для оценки точности прогноза мутагенности с помощью компьютерного моделирования.</i>	Учтено.
П.13	Допустимое повышение онкологического риска на более поздних стадиях разработки и для зарегистрированных препаратов <u>принято равнымее</u> теоретически рассчитанному содержанию, приводящему приблизительно к одному на сто тысячч.	Учтено.
П.17	Пострегистрационная подача документов, <u>внесенная предусматривающая</u> изменение химических свойств, производства и контроля качества фармацевтических субстанций, предполагает оценку потенциального риска, обусловленного мутагенными примесями, в связи с изменением пути синтеза, реагентов, растворителей или условий процесса на стадиях после исходного материала. В частности, изменения следует оценить на предмет образования новых мутагенных примесей или <u>ослабления</u> критериев приемлемости имеющихся мутагенных примесей.....Например, при изменении лишь части процесса производства оценку риска, обусловленного мутагенными примесями, следует ограничить определением образования новых мутагенных примесей в связи с изменением или определением повышенного образования каких-либо мутагенных примесей на	Учтено.

	затронутой изменением стадии производства и повышения содержания любых известных мутагенных примесей, образующихся превращавшихся на предыдущих стадиях производства.	
П.19	Пострегистрационные изменения, затрагивающие лекарственный препарат (например, изменение состава, процесса производства, лекарственной формы), должны включать <u>предусматривать</u> оценку потенциального риска, обусловленного любыми новыми мутагенными продуктами деградации или повышением критериев приемлемости имеющихся мутагенных продуктов деградации. Если применимо, регуляторная подача документов должна включать <u>содержать</u> обновленную стратегию контроля.	Учтено.
П.20	Изменение клинического применения зарегистрированных препаратов, которое может требовать переоценки пределов содержания мутагенных примесей, включает <u>в себя</u> существенное увеличение клинической дозы, увеличение продолжительности применения (особенно, если мутагенная примесь контролировалась на уровне, превышающем пожизненное допустимое поступление по предыдущему показанию, который уже может не соответствовать более длительному сроку терапии, характерному <u>присущему</u> для <u>новому</u> показанию <u>к</u> применению) или при изменении показания с серьезного или угрожающего жизни состояния.....	Учтено с редакторской правкой.
П.21	Применение настоящих требований к зарегистрированным препаратам может быть обусловлено особым поводом для	Учтено.

	опасений. Наличие у примеси только структурных признаков (мутagenности) считается недостаточным для принятия необходимых мер <u>реагирования</u> , если эта структура не входит в «когорт», вызывающую опасения».	
П.22	оценка потенциальных примесей, которые, вероятно, могут присутствовать в конечной лекарственно м <u>е субстанции</u> веществе, проводят для определения необходимости дальнейшего анализа их мутагенного потенциала.	Учтено.
П.25	Для исходных материалов, которые вводимых <u>являясь</u> на поздних стадиях синтеза фармацевтической субстанции (если путь синтеза исходного материала известен), необходимо оценивать <u>завершающие стадии синтеза исходного материала</u> на потенциальные мутагенные примеси завершающие стадии синтеза <u>нехорошего материала</u> .	Учтено с редакторской правкой.
П.31	Кроме того, пороги, указанные в правилах по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях к препаратам, находящимся в клинической разработке, не применяются, в связи с чем будет идентифицировано меньшее количество <u>число</u> примесей. <i>Имеется в виду «ассортимент», а не содержание.</i>	Учтено.
П.39 (по всему тексту)	Этот подход будет в норме использоваться в отношении мутагенных примесей, содержащихся в лекарственных препаратах для длительного применения (> 10 лет), при отсутствии данных по канцерогенности (классы 2 и 3).	Учтено.
П.40	Альтернативно, возможно использование других устоявшихся способов оценки рисков, таких как используемых	Учтено с редакторской правкой.

	международными регуляторными органами в целях расчета допустимого поступления, либо использование имеющихся значений, опубликованных уполномоченными органами⁴. <i>Целесообразно заменить в соответствии с оригиналом: В качестве альтернативы можно применить другие устойчивые практики оценки рисков, такие как используемые международными регуляторными органами, либо для расчета приемлемого поступления, либо использовать имеющиеся значения, опубликованные регуляторными органами.</i>	
П.45	Основанное на пороге токсикологической угрозы допустимое поступление, равное 1,5 мкг/сут, считается безопасным при пожизненной ежедневной экспозиции. В целях применения меньше чем пожизненной экспозиций к мутагенным примесям в лекарственных препаратах используется подход, в котором приемлемая накопительная пожизненная доза (1,5 мкг/сут x 25 550 дней = 38,3 мг) равными частями распределяется на общее количество <u>число</u> дней меньше чем пожизненной экспозиции... При прерывистом применении допустимое суточное поступление следует определять на основании общего количества <u>числа</u> дней применения вместо промежуточных времени, в рамках которых осуществлялось применение лекарственного препарата, а количество <u>число</u> дней применения должно соотноситься с соответствующей категорией продолжительности, указанной в таблице 2.	Учтено.
П.56	Стратегия контроля включает <u>предусматривает</u> следующее (но не ограничивается этим)....	Учтено.
П.61	На потребность в данных нужных <u>опытно-промышленных</u> или (коммерческих) серий влияют величина коэффициента очистки, рассчитанная с помощью данных лабораторного или опытно-промышленного масштаба, точка входа примеси и	Учтено.

	знания о точках процесса очистки на нижестоящих стадиях (downstream process purge points).		
П.80	Для клинических исследований Ib и III фаз необходимо включить перечень примесей, оцененных на предмет количественной структурно-функциональной зависимости, а также описать любые фактические и потенциальные примеси классов 1, 2 и 3 вместе с планами по их контролю.		Учено.
Примечание 3	Тест внепланового синтеза ДНК (ВСД) в печени крысы	Особенно в частности, лишь при положительной мутагенности в бактериальных тест-системах с S9	Учено.
	Коммет-тест комет	Мутагенный печеночный метаболит известен своим образованием в испытуемых видах животных индукцией крупных аддуктов	
	Требует обоснование (способ действия, специфичный для химического класса, с образованием неустойчивых основных участков или одноцепочечных разрывов, предшествующих повреждению ДНК, которое может приводить к мутациям). Следует обосновать выбор испытуемой ткани (органа)		Учено.
Примечание 6	Установлению меньшего, чем пожизненно допустимого		Учено с редакторской правкой.

	поступления мутагенных примесей в лекарственных препаратах предшествует установление стадийных <u>пределов</u> порогов токсикологической угрозы предела для клинической разработки.	
	Сплошная линия на рисунке 1 представляет линейную зависимость между величиной суточного поступления мутагенной примеси, соответствующей онкологическому риску, равному 10^{-5}, и количеством <u>числом</u> дней лечения. Расчет основывается на пороге токсикологической угрозы, применяемом в настоящих требованиях для пожизненной терапии, т.е. 1,5 мкг/сут по следующей формуле: Менее чем пожизненное ДП $= \frac{1,5 \text{ мкг} \times 365 \text{ дней} \times 70 \text{ лет (продолжительность жизни)}}{\text{Общее количество дней лечения}}$	Учено.
Примечание 7 (название таблицы)	Примеры сценариев клинического применения с различной продолжительностью <u>вмешательства</u> для применения допустимого поступления	Учено.
Приложение № 1 (таблица)	Да (<u>новое</u> еубетанни <u>явещество</u>) Нет (<u>известное</u> еубетанни <u>явещество</u>)	Учено.
Департамент технического регулирования и аккредитации Евразийской экономической комиссии		
Весь проект	Оптимизирована структура проекта рекомендации	Примечания 1,2,3,4,5,6,7 перенесены в основной текст руководства.

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



«18» августа 2018 г. Д.Д. Друсупова