

СВОДКА

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

Наименование проекта рекомендации: «Руководство по исследованию фармакологической безопасности
лекарственных препаратов для медицинского применения»

№ п/ п	Комментарии и предложения, поступившие в рамках общественного обсуждения проекта рекомендации	Позиция департамента Евразийской экономической комиссии, ответственного за подготовку проекта рекомендации
	Эксперт Ниязов Р.Р.	
1.	П.3 При необходимости настоящее Руководство может применяться в отношении зарегистрированных лекарственных препаратов (например, в связи с выявлением новых нежелательных <u>явлений-реакций</u>, изменением популяции пациентов или новым путем введения). <i>Можно «действий». В оригинале «effect» — это эффект, действие, реакция (т. е. связь с лекарством), а не явление. Явление может не иметь связи с лекарством.</i>	Учено.
2.	П.5 Хорошо спланированные исследования фармакологической безопасности позволяют обнаружить нежелательные <u>явления-эффекты</u>, которые могут быть не выявлены в ходе стандартных токсикологических исследований.	Отклонено. Замечание противоречит замечанию к п. 3. В соответствии с замечанием к п. 3 в документе использован оборот «нежелательные реакции».
3.	П.6 Определения «исследования фармакологической безопасности» – исследования, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов вещества на физиологические функции в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и	Учено. В процессе правового редактирования документа будет проведена проверка при

	выше, и включающие в себя на три категории исследований:		корректорской документа.	вычитке
4.	П.7 В некоторых случаях информация о первичных и вторичных фармакодинамических эффектах вещества может вносить вклад в оценку безопасности лекарственного препарата и вызываемых им потенциальных нежелательных явлений?реакций у человека,		Учено.	
5.	П.9 эффекты, характерные для фармакологического класса, к которому относится исследуемое вещество, так как <u>поскольку на основании механизма действия, могутно елужить—заподозрить причину—определенные нежелательные явления—эффекты</u> (например, аритмогенный эффект является общим свойством антиаритмических лекарственных препаратов);		Учено. В соответствии с замечанием к п. 3 в документе использован оборот «нежелательные реакции».	
6.	нежелательные явления <u>эффекты</u> , характерные для химического и фармакологического классов, но не зависящие от первичной фармакодинамики (например, способность антипсихотических лекарственных препаратов удлинять интервал QT);		Отклонено. Противоречит замечанию к п. 3. В соответствии с замечанием к п. 3 в документе использован оборот «нежелательные реакции».	Замечание
7.	данные о связывании с рецептором или влиянии на ферментные системы, свидетельствующие о потенциале развития нежелательных явлений <u>эффектов</u> ; <i>Нежелательных фармакологических явлений не может быть по определению, поскольку фармакологическое действие предполагает влияние, т. е. связь, реакцию, эффект. В оригинале термин event не употребляется</i>		Отклонено. Противоречит замечанию к п. 3. В соответствии с замечанием к п. 3 в документе использован оборот «нежелательные реакции».	Замечание
8.	П.11.....(например, на пищеварительную систему при болезни Крона, функцию почек при первичной ренальной артериальной гипертензии, иммунную систему у иммунокомпрометированных пациентов).		Учено.	
9.	П.13 <u>трансенертеры переносчики</u> ;		Учено.	
10.	П.15 Размер группы должен быть достаточным, чтобы обеспечить полноценную		Учено.	

научную интерпретацию полученных данных. <i>В оригинале – множественное число</i> В дизайн экспериментального исследования следует включить достаточное количество отрицательных и положительных контрольных групп. <i>Счетное множественное</i> http://gramota.ru/slovari/dic/?word=%D1%87%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE&all= х	Отклонено. Число основное понятие используемое для количественной характеристики, сравнения, нумерации объектов и их частей
11. Наименование подраздела 3 Величинаы доз или концентрацийий исследуемого вещества	Учено.
12. П.17 Исследования фармакологической безопасности следует планировать таким образом, чтобы установить зависимость «доза-ответ».. для явлений зависимости доза — ответ не может быть по определению для наблюдаемых нежелательных явленийийэффектов. По возможности, следует изучить зависимость нежелательных явленийийэффектов от времени (например, начало и длительность эффекта). Как правило, следует сравнить дозы, вызывающие нежелательные явленияийэффекты, с дозами, вызывающими первичный фармакодинамический эффект у исследуемых видов животных или вызывающими предполагаемый терапевтический эффект у человека (если это возможно). Доказано наличие межвидовых различий в фармакодинамической чувствительности. Поэтому дозы исследуемого вещества должны включать и превышать первичный фармакодинамический и терапевтический диапазоны. При отсутствии нежелательных явленийий—эффекты в исследовании, если нежелательные явленияий—эффекты по конечным точкам фармакологической безопасности у экспериментальных видов животных отсутствуют.	Отклонено. Замечание противоречит замечанию к п. 3. В соответствии с замечанием к п. 3 в документе использован оборот «нежелательные реакции».
13. П.20 В исследованиях фармакологической безопасности, в-целомкак правило, следует изучить каждое исходное вещество и его основные метаболиты, достигающие или способные достичь системной экспозиции у человека.	Учено.
14. П.22 Исследования фармакологической безопасности готового лекарственного препарата проводятся только в случае, если существенного изменения его состава;	Отклонено. Понятие «формуляция» является

	который формуляция изменяет фармакокинетику и (или) фармакодинамику действующего вещества по сравнению с ранее изученными составом-формуляциями... <i>В оригинале речь не о составах</i>	англицизмом, не имеющим четкого определения в русскоязычных источниках. В данном документе использован оборот «производственная рецептура и специфика производства», который позволяет отразить все аспекты данного регулирования (поскольку далее в примере обсуждается влияние вспомогательных веществ).	Учтено.
15.	...(то есть за счет активных вспомогательных веществ, таких как усилители проникающей способности, липосомы и другие изменения, например; полиморфизм). П.25 Следует должным образом изучить влияние исследуемого вещества на центральную нервную систему и: оценить двигательную активность, изменение поведения, координацию движений, сенсорные рефлекссы (моторные рефлекссы) и температуру тела у тест-системы (субъекта исследования)		Учтено.
16.	П.28 Основываясь на фармакологических свойствах и химическом классе исследуемого вещества можно предположить возможность развития нежелательных явлений-эффектов. ... Если подобные нежелательные явления-эффекты служат причиной наступления опасности в отношении безопасности человека, их следует должным образом изучить в рамках последующих или дополнительных исследований фармакологической безопасности.		Отклонено. Замечание противоречит замечанию к п. 3. В соответствии с замечанием к п. 3 в документе использован оборот «нежелательные реакции».
17.	П.29 ...В некоторых случаях подобные явления-эффекты целесообразно изучать в рамках других доклинических и (или) клинических исследований.		Отклонено. Замечание противоречит замечанию к п. 3. В соответствии с замечанием к п. 3 в документе использован оборот «нежелательные реакции».

18.	П.31 Следует изучить сердечный выброс, сократимость желудочков, сопротивляемость сосудов, влияние эндогенных и (или) экзогенных веществ на сердечно-сосудистую систему и т. д.	Учено.
19.	Наименование подраздела 8 Условия, при которых дополнительные исследования фармакологической безопасности не проводятся <i>Речь о любых исследованиях, а не только дополнительных, т. е. когда ФБ может вообще не оцениваться</i>	Учено.
20.	П.38 Если фармакологические свойства исследуемого вещества; для местного применения хорошо охарактеризованы; и установлена его низкая системная экспозиция или распределение не в других органах и тканях , то дополнительные исследования фармакологической безопасности могут не проводиться.	Учено.
21.	П.39 Дополнительные исследования фармакологической безопасности до первого введения <u>людям</u> могут не потребоваться в случае <u>цитотоксических</u> лекарственных препаратов, предназначенных для лечения пациентов с терминальными формами рака; могут не потребоваться . Результаты дополнительных исследований фармакологической безопасности цитотоксических лекарственных препаратов с новым механизмом действия могут представлять ценность.	Учено.
22.	П.43 При планировании программы изучения фармакологической безопасности, следует учитывать условия, указанные в пунктах 38-42 настоящего Руководства, при которых дополнительные исследования фармакологической безопасности не проводятся чтобы определить необходимость выполнения определенных исследований.	Учено.
23.	П.45 В целях прояснения наблюдавшихся или подозреваемых нежелательных явлений <u>эффектов у животных или человека...</u>	Отклонено. Замечание противоречит замечанию к п. 3. В соответствии с замечанием к п. 3 в документе использован оборот «нежелательные реакции».
24.	П.47 Доклинические исследования фармакологической безопасности, <u>как правило, должны проводиться</u> в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики.	Учено.

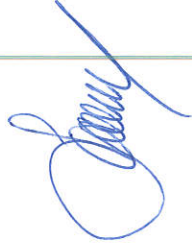
	Если исследования не отвечают Правилам надлежащей лабораторной практики, следует обеспечить возможность воссоздания исследования путем надлежащего ведения документации исследования и архивирования данных	Учено.
	Каждое Любое исследование (или его часть), не соответствующее Правилам надлежащей лабораторной практики, следует должным образом обосновать и описать потенциальное влияние на оценку конечных точек фармакологической безопасности.	Учено.
25.	П.49 Исследования первичной фармакодинамики могут не соответствовать требуется проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики. Исследования вторичной фармакодинамики, в целом как правило, могут не соответствовать Правилам надлежащей лабораторной практики. В некоторых случаях результаты исследований вторичной фармакодинамики могут вносить основной вклад в оценку безопасности потенциальных нежелательных явлений реакций у человека, такие исследования, как правило	Учено. Учено. Учено.
	Приложение к руководству	
26.	П.4 Реполяризация желудочков, определяемая по длительности потенциала действия миокарда, – сложный физиологический процесс.	Учено.
27.	П.5 Быстро и медленно активирующиеся компоненты калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr} и I_{Ks}), видимо, играют наиболее важную роль в определении продолжительности потенциала действия и, таким образом, тем самым интервала QT. Ген hERG (human ether-a-go-go-related gene) и ген KvLQT1 кодируют порообразующие белки KCNH2 и KCNQ1, которые предположительно представляют α -субединицу калиевых каналов человека, отвечающих за I_{Kr} и I_{Ks} соответственно Указанные α -субединичные белки могут образовывать гетеро-олигомерные комплексы со вспомогательными β -субединицами (то есть: продуктами генов MiRP и MinK), которые, видимо, модулируют пропускные свойства белков каналов.	Учено. Учено.
28.	П.6 Настоящий документ применяется к новым химическим соединениям для медицинского применения и зарегистрированным лекарственным препаратам (например, если нежелательные клинические явления, новая популяция пациентов или новый путь введения вызывает риск развития такого нежелательного эффекта, не изученный	Учено.

	ранее).			
29.	П.7 <i>In vitro</i> I_{K1} - и <i>in vivo</i> QT-анализы, описанные в пунктах 16, 17 настоящего приложения, проводимые в целях регистрации лекарственных препаратов, следует проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики.			Учено.
30.	П.8 Поскольку in vitro и in vivo <i>in vitro</i> - и <i>in vivo</i> -анализы являются комплементарными подходами, следует проводить оба вида анализа.			Учено.
31.	П.11 Результаты исследования следует использовать для: для выяснения механизма действия исследуемого вещества; оценки риска замедления реполяризации желудочков и удлинения интервала QT у человека при рассмотрении вместе с другими сведениями.			Отклонено. В процессе правового редактирования документа будет проведена проверка при корректорской вычитке документа.
32.	П.13 Электрофизиологические исследования <i>in vitro</i> позволяют изучить потенциальные клеточные механизмы, не очевидные из -данных <i>in vivo</i> . Изменения других сердечно-сосудистых параметров или влияние на несколько ионных каналов может осложнять интерпретацию данных. Эту проблему можно решить с помощью комплементарных оценок на других системах. Несмотря на то, что замедление реполяризации может происходить за счет модуляции ионных каналов нескольких видов, ингибирование I_{K1} — наиболее частый механизм реализации индуцируемого лекарством удлинения интервала QT у человека.			Учено.
33.	П.17 Указанный анализ можно спланировать так, чтобы достичь целей как основной батареи исследований фармакологической безопасности (сердечно-сосудистое исследование из основной батареи), так и целей исследования по настоящему приложению.			Учено.
34.	П.19... фармакокинетических исследований, включая плазменные концентрации исходного вещества и метаболитов (включая в том числе данные человека при наличии);			Учено.
35.	П.21 Если результаты различных доклинических исследований не согласованы и (или) результаты клинических исследований отличаются от таковых доклинических,.....			Учено.
36.	П.22 ...повторное (многократное) введение исследуемого вещества;			Отклонено. В актах ЕЭК используется термин «повторное (многократное)»

			введение» (Решения Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78, № 89, Рекомендация Коллегии ЕЭК от 21.05.2020 № 10)
37.	Наименование раздела <u>Доказательство Признаки риска</u> Для согласования по тексту: ранее везде использовался термин «признаки» для англоязычного evidence (либо, если правка не будет принята, то везде по тексту «признаки» следует заменить на «доказательство»).	Учено.	
38.	П.24 Доказательство Признаки риска – общий вывод по результатам интегральной оценки риска способности исследуемого вещества	Учено.	
39.	П.29 Несмотря на то, что одноклеточные препараты естественных клеток—более хрупкие, в них минимизированы диффузионные барьеры в месте действия....	Учено.	
40.	П.31 Концентрации исследуемого вещества в исследованиях <i>in vitro</i> должны охватывать широкий диапазон, охватывающий покрывающий и выходящий за пределы ожидаемой максимальной терапевтической плазменной концентрации. В идеале; продолжительность экспозиции должна быть достаточной для получения равновесных электрофизиологических эффектов, если этому не препятствует жизнеспособность препарата клеток или тканей	Учено с редакторской правкой.	
41.	П.32 К факторам, способным исказить или ограничивать интерпретацию результатов электрофизиологических исследований <i>in vitro</i>, относятся: испытание высоких концентраций исследуемого вещества может препятствовать его низкая растворимость в водных физиологических солевых растворах; Если доклинические или клинические исследования <i>in vivo</i> обнаруживают удлинение интервала QT, не согласующееся с результатами исследований <i>in vitro</i> с использованием исходного вещества, следует предусмотреть проведение исследований метаболитов в <i>in vitro</i> тест-системах.	Учено.	
42.	П.34 Допускается использование протоколов конкурентного связывания, в которых исследуемые вещества изучаются на предмет их способности заменять—вытеснять	Учено.	

	радиоактивно меченый блокатор hERG-канала в клеточной линии,...		
43.	П.37 В идеале, данные об интервале QT, получаемые после введения исследуемого вещества, следует сравнивать с контрольными и исходными данными при сопоставимых ритмах сердца.	Учено.	
44.	П.39 Диапазон доз должен согласовываться с диапазоном, который был использован в основной батарее исследований фармакологической безопасности и, во всех выполнимых случаях, включать или превышать ожидаемую экспозицию у человека.	Учено.	

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Д.Д. Джусупова

« 04 » июня 2020 г.