

СВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
о предложениях, поступивших в ходе проведения публичного обсуждения проекта решения
Евразийской экономической комиссии в рамках оценки регулирующего воздействия

Наименование проекта решения:
«О внесении изменений в Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов
в рамках Евразийского экономического союза»

Иные предложения к проекту решения ЕЭК и (или) информационно-аналитической справке (указывается структурный элемент – раздел, пункт, подпункт, абзац и др.).	Содержание ответа	Информация о лице, направившем предложение, а также способе направления предложения	Информация департамента, ответственного за подготовку проекта решения ЕЭК, об учете (частичном учете) представленного предложения либо об отклонении (с обоснованием частичного учета или отклонения)
5	6	7	8
Прил. № 12 п. 9	В пункте 9 приложения № 12 рекомендуем либо указать полное наименование и реквизиты упомянутых Правил – Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85,	Департамент развития интеграции (служебная записка)	Учтено , с редакторской правкой.

	либо использовать по тексту слова «настоящих Правил», сделав соответствующее сокращение при первом их упоминании по тексту проекта.		
Абзац 2 пункта 10	Абзац необходимо дополнить словами «, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78», при этом в абзаце 4 этого же пункта, а также в пункте 100 приложения № 13 (пункт 4 проекта Изменений) повторно указывать полное наименование данных Правил, нецелесообразно.		Учтено.
П.11	Предлагаем дополнить словами «Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77».		Учтено.
Прил. № 13 п. 106	Также рекомендуем указать реквизиты Руководств, упомянутых в пункте 106 приложения № 13.		Учтено. Уточнение реквизитов руководств будет проведено после их одобрения на заседании Коллегии Комиссии в 2022 году.
П.7 пп «д» таблицы	воспроизведенные (гибридные) лекарственные препараты (в случае потенциальных <u>потенциально значимых</u> изменений вспомогательных веществ и (или) технологии производства по сравнению с препаратом сравнения) <i>Заменить на «потенциально значимых»</i>	Горячев Д.В. Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России (по электронной почте)	Учтено.
Примечание к таблице	³ Четкое разграничение между категориями заявлений, указанными в таблице в в —ряде случаев затруднительно определить.		Учтено.

П.10	Для подтверждения терапевтической эквивалентности необходимо проведение клинических исследований, особенно для дерматологических препаратов местного действия (за исключением лекарственных препаратов, перечисленных <u>специально охарактеризованных</u> в разделе X приложения № 1 к настоящим Правилам).		Учено.
П.12	...Указание в отчете о проведенном исследовании «стандартных границ эквивалентности» приведенных в пунктах 81-85 настоящих Правил также требует обоснования для данной группы изучаемых препаратов местного действия. <i>В этих пунктах про другие границы, про те, которые связаны с самой методикой, но не клинической эквивалентности. Лучше без этого (удалить)</i>		Учено.
П.15	Для лекарственных препаратов местного действия фармакокинетическая биоэквивалентность не во всех случаях является оптимальным методом для подтверждения терапевтической эквивалентности (к числу исключений <u>также</u> относятся кортикостероидные лекарственные препараты, рассматриваемые в приложении № 8 к настоящим Правилам), поскольку плазменные концентрации не показательны для оценки местной эффективности, но ее допускается использовать для оценки безопасности лекарственного		Учено.

	препарата.		
П.18	В случае если используются вспомогательные вещества, впервые применяемые в составе препаратов местного действия, необходимо представить соответствующие токсикологические, фармакологические данные и данные о безопасности этих препаратов, полученные в рамках исследований с участием человека, для подтверждения, того что данное вспомогательное вещество действительно неактивно и безопасно, а также не имеется нежелательного характера взаимодействия этого вспомогательного вещества с действующим веществом лекарственного препарата (при наличии взаимодействия). <i>В скобках лишнее</i>		Учено.
Прил. № 12 п.2	Настоящие Требования определяют особенности проведения необходимых исследований биоэквивалентности <i>in vivo</i> и исследований эквивалентности <i>in vitro</i> для подтверждения терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов, а также включают в себя условия, при соблюдении которых не требуется предоставление собственных клинических данных.		Учено.
П.17	Для подтверждения эквивалентности желудочно-кишечных препаратов необходимо использовать следующие данные в порядке <u>возрастания</u> предпочтительности их выбора:		Учено.

П. 19	Для оценки системной безопасности <u>если существует риск резкого возрастания серьезного нежелательного воздействия при умеренных различиях между препаратами,</u> следует предоставить данные о степени абсорбции, даже если с помощью фармакодинамического подхода доказана терапевтическая эквивалентность.		Учено.
П.20	В отдельных, специально обоснованных в регистрационном досье заявителем случаях результаты клинических исследований фармакокинетической биоэквивалентности подтверждают терапевтическую эквивалентность исследуемых лекарственных препаратов (например, для лекарственных препаратов преимущественно абсорбируемых из места их действия).		Учено.
П.22	Перечень моделей <i>in vitro</i> , приведенный в настоящей главе, не является исчерпывающим, поэтому допускается применение других моделей, если их применение обосновано заявителем в регистрационном досье с учетом всех особенностей фармакологического действия лекарственного препарата <i>in vivo</i> , существенных для его проникновения, высвобождения и растворения.		Учено.
П.23	Методы визуализации следует использовать в комбинации с фармакокинетической оценкой образцов, чтобы описать распределение изучаемого соединения в желудочно-кишечном тракте и соотнести с системной экспозицией		Учено.

	(путем оценки частичных площадей под кривыми) при определенной локализации <u>препарата</u> в желудочно-кишечном тракте.		
П. 25	...Однако следует учитывать необходимость детального анализа состава вспомогательных веществ, поскольку вспомогательные вещества могут влиять на время, в течение которого лекарственный препарат удерживается в соответствующей части верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, вкусовая привлекательность, поверхностное натяжение раствора, его вязкость и т. д.), растворимость <i>in vivo</i> (например, сорастворители) или стабильность <i>in vivo</i> действующего вещества.		Учтено.
П. 26	В тех случаях, когда исследуемый лекарственный препарат является пероральным раствором, который заявляется на регистрацию как эквивалентный другой <u>иной</u> пероральной лекарственной форме с немедленным высвобождением, необходимо проведение исследования терапевтической эквивалентности.		Учтено.
П.32	Для подобных лекарственных препаратов и лекарственных препаратов в лекарственной форме, не являющейся раствором, применяются древо решений, приведенное на рисунке 2, а также требования приложений № 1 и 4 к Правилам и классификаци я <u>ю</u> действующего вещества по биофармацевтической классификационной системе (БКС).		Учтено.

П. 33	...Заявитель должен обосновать выбранные динамические и статические нейтрализующие исследования вместе с параметрами <u>оцениваемый</u> <i>in vitro</i> , в особенности клиническую релевантность предлагаемых конечных точек.		Учено.
П. 35	Для подобных лекарственных препаратов и лекарственных препаратов в лекарственной форме, не являющейся раствором применяются древо решений приведенное на рисунке 3.		Учено.
П.39	Если скорость и степень абсорбции действующего вещества сопоставимы, то ожидается его сопоставимое распределение а в разных зонах кишечника. Если заявителем не обосновано иное, <u>то</u> исследования биоэквивалентности проводятся в состоянии натощак и после еды, даже в отношении лекарственных препаратов, прием которых осуществляется только в состоянии натощак, поскольку лекарственных препараты, оказывающие местное действие как правило, обладают низкой проникающей способностью и остаются в просвете кишечника длительное время.		Учено.
П. 40	В отношении лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, содержащи х <u>ми</u> абсорбируемое и проявляющее системную биодоступность действующее вещество, результаты исследования биоэквивалентности, основанные на плазменных		Учено.

	концентрациях, также можно использовать в качестве суррогатного показателя эквивалентности безопасности и эффективности, если системная абсорбция начинается в сходной зоне кишечника и кинетика абсорбции эквивалентна, поскольку системная абсорбция происходит в месте высвобождения действующего вещества.....		
П. 40 пп «в»	в) исследуемый препарат и препарат сравнения проявляют схожие профили растворения <i>in vitro</i> в батарее актуальных методик (не только в среде для контроля качества и буферах при pH 1,2; 4,5 и 6,8, но также в методах <i>in vitro</i> , имитирующих внутрипросветные условия pH, ионную буферную силу <u>емкость</u> , состав физиологического буфера, механические условия и время удержания в желудочно-кишечном тракте человека (например, испытания в поршневом цилиндре, имитирующем «средних» субъектов <u>в</u> исследования х натошак), а также спектр «пациент-специфичных» паттернов pH-условий и времени пассажа с непрерывным и прерывистым пассажем через тонкую кишку);		Учтено.
П. 42	Требования, приведенные в разделе IV в настоящих Требованиях, применяются ко всем указанным лекарственным формам лекарственных препаратов. Для подобных лекарственных препаратов применяется древо решений, приведенное на рисунке 4.		Учтено.

Наименование подраздела	Лекарственный препарат в лекарственной форме, не являющейся раствором		Учтено.
П. 45	В тех случаях, когда наблюдается системная биодоступность, требуется исследование фармакокинетической биоэквивалентности, чтобы оценить безопасность, если не обосновано иное. В подобных случаях также можно использовать плазменные концентрации в качестве суррогатного подтверждения эквивалентности по эффективности в случае лекарственных препаратов, действующих локально в прямой кишке и в толстой кишке (например, клизмы), если действующее вещество абсорбируется из мест действия.....		Учтено.
П.48	В тех случаях, когда референтный лекарственный препарат имеет другие дозировки и биоэквивалентность показана с помощью исследований <i>in vivo</i> (например, фармакокинетических исследований биоэквивалентности с участием человека (то есть данные фармацевтического качества и фармакокинетические данные <i>in vivo</i>)), биоэквивалентность необходимо подтвердить для наиболее чувствительной дозировки, чтобы обнаружить возможные различия.		Учтено.
П.49	В тех случаях, когда референтный лекарственный препарат имеет другие дозировки и биоэквивалентность подтверждена с помощью данных фармацевтического качества (например, сравнение состава вспомогательных веществ)		Учтено.

	или данных фармацевтического качества и данных <i>in vitro</i> (например, сравнительные профили растворения при биовейвере, основанном на биофармацевтической системе классификации для лекарственного препарата, содержащего вещество III класса),		
Прилож. № 13 П.9 пп «г»	в случаях если лекарственная форма или качественный и количественный состав действующих веществ исследуемого препарата и препарата сравнения не совпадают или не эквивалентны в соответствии с пунктами 125 – 130 настоящих Требований.		Отклонено. Как следует из смысла пунктов 125-130 и пункта 167 (отсылка на который имеется в пункте 125) анализируется состав лекарственной формы, то есть как действующие, так и вспомогательные вещества.
П. 10	Исследования биоэквивалентности, проводимые с участием добровольцев, должны проводиться в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее – Правила клинической практики).		Учтено.
П.20	Стратегия контроля должна обеспечивать соответствие лекарственного препарата цели его применения и применимым статьям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – применимым статьям фармакопей государств-членов.		Учтено.

П.21	в случае внесения изменений в лекарственный препарат во время фармацевтической разработки или после его регистрации, которые могут обладать потенциально существенным влиянием на безопасность, эффективность или качество этого лекарственного препарата. <i>Удалить пробел</i> Не		Учтено.
П.22	... Это обусловлено трудно<u>не</u> прогнозируемой возможностью возникновения различий на уровне качества в составе лекарственной формы или в ее фармацевтико-технологических параметрах, производственном процессе и пути введения.		Учтено.
П.24	Замена клинических данных в целях установления терапевтической эквивалентности данными, полученными на моделях исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>, допускается только в случаях установленных настоящими Требованиями.		Учтено.
П. 38	Целевой профиль качества лекарственного препарата<u>препарата</u> (QTPP) должен соответствовать планируемому терапевтическим целям его применения (назначения), а также позволять достигнуть этих целей в процессе фармацевтической разработки.		Учтено.
П. 39	анализ показания к применению лекарственного препарата и патологического состояния кожи, при котором планируется применение лекарственного препарата;		Учтено.

П.43	Включение вспомогательных веществ для повышения биодоступности или смягчающих свойств в состав и обосновать выбор вида лекарственной формы (например, водный гель, крем, мазь).		Учено.
П.47	Вспомогательные вещества, используемые в лекарственных препаратах для местного применения, часто проявляют изменчивость (например, в отношении гомологического состава углеводородных цепей, степени ненасыщенности, молекулярной массы, полиморфизма) в зависимости от серии и источника их получения.		Учено.
П. 57	Некоторые вспомогательные вещества, используемые в лекарственных препаратах для местного применения, способны вызывать раздражение или реакции повышенной чувствительности, и их по возможности следует избегать или минимизировать, в случае невозможности полного исключения при разработке нового продукта.		Учено.
П. 60	Необходимо оценить риски осаждения, роста размера частиц или <u>на</u> изменения кристаллического состояния или изменения других характеристик действующего вещества, которые могут повлиять на биодоступность, возникающие в связи с изменением температуры или при хранении, и включить соответствующие испытания в исследования стабильности.		Учено. С редакторской правкой

П. 63	Если применимо, следует указать вид лекарственной формы (например, гидрофобная мазь (углеводородная основа, абсорбирующая основа), водно-эмульсионная мазь, гидрофильная мазь). <i>Это противоречит перечню лекформ?</i>		Учтено. Редакция уточнена, таким образом, чтобы исключить ошибочное понимание, что речь идет о виде лекарственной формы.
П. 64	Необходимо представить сведения о микроструктуре и физических свойствах лекарственного препарата с учетом критической важности этих показателей для мягких лекарственных форм, и описать (охарактеризовать) механизмы, ответственные за их формирование в процессе производства (например, вследствие взаимодействия вспомогательных веществ, изменчивости показателей качества от серии к серии и при масштабировании),		Учтено.
П. 68	В некоторых случаях необходимо оценивать потенциальное влияние указанных изменений на функции лекарственного препарата (например, в отношении биодоступности или удобства применения).		Учтено.
П. 80	Необходимо провести анализ размера частиц с помощью различных методов, если это применимо, (например, при помощи лазерной дифракции света, конфокальной рамановской микроскопии, а также микроскопии).		Учтено.
П. 83 пп. «а», «в»	а) образующиеся кривые необходимо описать, используя полиномиальные линии тренда (в подходящей модификации) для того, чтобы		Учтено.

	можно было рассчитать необходимые численные показатели;		
	в) оценку линейного <u>вязкопластичного</u> вискоэластического ответа (зависимость модуля накопления и модуля потерь от частоты колебаний).		Учтено.
П.84	 вискоэластические <u>вязкопластичные</u> модули накопления и потерь (G' и G'');		Учтено.
Приложение № 13. П. 55	Согласно пункту 55 приложения № 13 к Правилам, предлагаемому к дополнению пунктом 4 проекта изменений, в отношении вспомогательных веществ, также используемых в парфюмерно-косметической продукции, следует предоставить данные, подтверждающие их соответствие техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (далее – ТР ТС 009/2011). Вместе с тем ТР ТС 009/2011 предусмотрены лишь отдельные ограничительные меры в отношении определенных веществ, входящих в состав парфюмерно-косметической продукции, а не требования безопасности ко всем возможным ингредиентам парфюмерно-косметической продукции. Такой подход применен в ТР ТС 009/2011 с учетом того, что потребители парфюмерно-косметической продукции имеют дело с готовой продукцией, проверенной на соответствие всем требованиям безопасности, предусмотренным ТР ТС 009/2011, а не с ее ингредиентами (отдельными веществами). В целях подтверждения соответствия готовой парфюмерно-косметической продукции требованиям	Департамент развития предпринимательской деятельности ЕЭК (служебная записка)	Учтено. Пункт переформулирован. Редакция формулировки пункта согласована с лицами, ответственными за ведение ТР ТС 009/2011 и с учетом замечания будет дополнительно уточнена и доработана в рамках правового редактирования.

	ТР ТС 009/2011 оформляются декларации о соответствии либо выдаются свидетельства о государственной регистрации. В свою очередь, неясно, какие данные, подтверждающие соответствие ТР ТС 009/2011, должны представляться в регистрационном досье в отношении вспомогательных веществ, также используемых в парфюмерно-косметической продукции, но не являющихся готовой парфюмерно-косметической продукцией. Учитывая изложенное, в целях устранения указанной правовой неопределенности пункт 55 приложения № 13 к Правилам нуждается в доработке либо в исключении из проекта изменений.		
	Помимо изменения в п. 33, ООО «Статэндокс» были предложены также два изменения в разделах IV. Растворы для приема внутрь и VII. Растворы для парентерального введения, которые в рамках заседания рабочей группы были единогласно приняты уполномоченными органами стран-членов. Просим внести данные изменения, поскольку они снимают ограничения на применение указанных разделов к препаратам, которые представляют собой раствор только в момент применения (например, порошки, лиофилизаты и т.д.), либо уточнить причину, по которой указанные изменения не были включены в текст приложения.	ООО «Статэндокс» А.Г. Солодовников (на правовом портале)	Учтено. См. ниже
Приложение № 1 Раздел IV.	IV. Растворы для приема внутрь Если исследуемый лекарственный препарат в момент применения представляет собой водный раствор для приема внутрь и содержит ту же концентрацию действующего вещества, что и зарегистрированный раствор, то проведение исследований		Учтено.

	биоэквивалентности не требуется. <i>Руководство ЕМА CPMP/EWP/QWP/1401/98 содержит важное уточнение at time of administration, что является указанием на то, что под «водным раствором для приема внутрь» понимается не лекарственная форма препарата как таковая, а состояние препарата на момент его применения. Это позволит, в соответствие с уже сложившейся практикой в странах ЕС, исключить требование о проведении исследований биоэквивалентности для таких лекарственных форм, как порошки и гранулы, если они предназначены для приготовления водных растворов для приема внутрь, то есть являются водными растворами именно на момент применения у человека.</i>		
Приложение № 1 Раздел VII.	VII. Растворы для парентерального введения Если исследуемый лекарственный препарат применяется в виде водного раствора для внутривенного введения и содержит то же действующее вещество, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то проведение исследования биоэквивалентности, как правило, не требуется. <i>Руководство ЕМА CPMP/EWP/QWP/1401/98 содержит важное уточнение <u>to be administered as</u>, что является указанием на то, что под «водным раствором» понимается не лекарственная форма препарата как таковая, а состояние препарата на момент его применения. Это позволит, в соответствие с уже сложившейся практикой в странах ЕС, исключить требование о проведении исследований биоэквивалентности для таких лекарственных форм, как лиофилизаты и порошки</i>		Учтено.

	для приготовления парентеральных растворов, то есть форм, которые является водными растворами именно на момент применения у человека. Кроме того, в предложенной редакции данный абзац будет более согласован со следующим абзацем Правил: «При других парентеральных путях введения, например, внутримышечном и подкожном, если исследуемый лекарственный препарат имеет одинаковый тип растворителя (например, водная или масляная среда), содержит то же действующее вещество в той же концентрации и те же вспомогательные вещества в схожих количествах, что и зарегистрированный лекарственный препарат, то проведение исследований биоэквивалентности не требуется». Данный абзац указывает только на путь введения и тип растворителя, но не лекарственную форму препарата.		

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Ч.М. Мамбеталиева

«12» сентября 2022 г.