ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

Р У К О В О Д С Т В О
по определению объема лабораторных испытаний при экспертизе лекарственных препаратов

I.Общие положения

1. Настоящее Руководство определяет критерии принятия решений об объёме лабораторных испытаний образцов лекарственного препарата в целях проведения лабораторных испытаний на соответствие требованиям нормативного документа по качеству и верификации аналитических методик контроля качества при регистрации, внесении изменений в регистрационное досье в соответствие с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы).

2. При регистрации и внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лабораторные испытания проводятся в отношении лекарственных препаратов.

3. Лабораторные испытания образцов активных фармацевтических субстанций проводятся в случаях, предусмотренных Приложением № 14 к Правилам регистрации и экспертизы.

4. Не требуется предоставление образцов, специфических реагентов и других материалов при невозможности проведения испытаний в экспертной организации вследствие труднодоступности образцов лекарственного препарата (в том числе при их отнесении к категории орфанных, наркотических, психотропных, радиофармацевтических или предназначенных для лечения высокозатратных нозологий вследствие их высокой стоимости), невозможности соблюдения условий транспортировки указанных образцов на территорию государства-члена Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) и (или) их хранения, отсутствии специального оборудования и расходных материалов в экспертной организации. В этих случаях лабораторные испытания проводятся в лаборатории контроля качества производителя лекарственного препарата в присутствии представителей экспертной организации или в контрактной лаборатории, используемой производителем, в присутствии представителей экспертной организации.

5. Для приведения регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза и продолжения обращения лекарственного препарата на территории государства-члена, где он зарегистрирован, лабораторные испытания проводятся по запросу экспертной организации.

6. Понятия «значимое изменение II типа», «незначимое изменение IA типа, «незначимое изменение IB типа», используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, установленных Правилами регистрации и экспертизы.

II. Объем лабораторных испытаний образцов лекарственного препарата при регистрации лекарственного препарата

7. При экспертизе в рамках одного регистрационного досье лекарственного препарата, производимого на разных производственных площадках (осуществляющих производство нефасованного лекарственного препарата) с использованием активной фармацевтической субстанции одного производителя, проводят лабораторные испытания образцов лекарственных препаратов, произведенных на одной производственной площадке по всем показателям.

8. При экспертизе в рамках одного регистрационного досье лекарственного препарата, производимого на одной производственной площадке (осуществляющей производство нефасованного лекарственного препарата) с использованием активной фармацевтической субстанции разных производителей, проводят лабораторные испытания образцов лекарственного препарата, произведенного на указанной производственной площадке с использованием активной фармацевтической субстанции одного производителя – по всем показателям.

9. При экспертизе в рамках одного регистрационного досье лекарственного препарата производимого на разных производственных площадках (осуществляющих производство нефасованного лекарственного препарата) с использованием активной фармацевтической субстанции разных производителей, проводят лабораторные испытания образцов, произведенных на одной производственной площадке с использованием фармацевтической субстанции одного производителя, – по всем показателям (за исключением биологических лекарственных препаратов). Для

биологических лекарственных препаратов – по всем показателям для всех площадок и с использованием всех заявленных производителей активной фармацевтической субстанции.

10. При производстве лекарственного препарата в разных дозировках или концентрациях проводят лабораторные испытания образцов всех дозировок или концентраций, за исключением случаев:

при пропорциональности состава или при одинаковом составе основы, в том числе для ядер таблеток, покрытых оболочкой:

для порошков, представляющих собой рассыпку активной фармацевтических субстанций – для минимальной дозировки по всем показателям (при исключении минимальной дозировки в процессе экспертизы повторные лабораторные испытания на новой минимальной дозировке не проводятся),

для остальных лекарственных форм – только для минимальной и максимальной (дозировки, концентрации) по всем показателям (при исключении минимальной дозировки в процессе экспертизы повторные лабораторные испытания на новой минимальной дозировке не проводятся);

11. Для лекарственных препаратов в виде мягких, жидких лекарственных форм (одного и того же состава) разных объемов или массы проводят лабораторные испытания образцов любого объема или массы.

12. Для спреев и аэрозолей одного и того же состава лекарственного препарата для упаковок разного объема или с разным количеством доз проводят лабораторные испытания для образца любого объема или с любым количеством доз.

13. Для лекарственных препаратов в виде мягких, жидких лекарственных форм при наличии упаковки из стекла и полимерных

материалов лабораторные испытания образцов проводятся для одного вида упаковки (предпочтительно – полимерной упаковки).

14. При экспертизе в рамках одного регистрационного досье лекарственного препарата, различающегося только ароматизаторами и (или) корригентами вкуса и (или) красителями, лабораторным испытаниям подлежат образцы лекарственного препарата, содержащего любой из возможных вариантов ароматизатора и (или) корригента вкуса и (или) красителя – по всем показателям, для остальных вариантов – если в материалах регистрационного досье показано, что корригенты вкуса, красители, ароматизаторы влияют на воспроизводимость (правильность или прецизионность) результатов анализа при оценке определенных показателей качества, то требуются лабораторные испытания по данным показателям.

II. Объем лабораторных испытаний образцов лекарственного препарата при внесении изменений в регистрационное досье лекарственного препарата.

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
1. Изменения активных фармацевтических субстанций:		
а) замена активной фармацевтической субстанции, полученной путем химического синтеза, другой солью (эфиром, комплексом, производным) с той же активной частью молекулы действующего вещества при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;	требуется	по всем показателям
б) замена активной фармацевтической субстанции другим изомером, другой смесью изомеров, смесью отдельных изомеров (например, рацемата на единственный энантиомер) при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;	требуется	по всем показателям
в) замена биологической активной фармацевтической субстанции на другую с несколько измененной молекулярной структурой при отсутствии существенных различий по эффективности и/или безопасности, за исключением изменений активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа человека;	требуется	по всем показателям
г) модификации вектора, используемого для получения антигена или исходного материала, включая новый главный банк клеток из другого источника при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;	требуется	по всем показателям

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
д) новый лиганд или связывающий механизм радиофармацевтического лекарственного препарата при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;	требуется	по всем показателям
е) изменение экстрагента или соотношения растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности.	требуется	по всем показателям
Дополнение V к Приложению № 19 к Правилам регистрации и экспертизы		
Б. Изменения качества		
Б.I. Активная фармацевтическая субстанция		
Б.I.а) Производство		
Б.I.а.1. Изменение производителя исходного материала (реактива, промежуточного продукта), используемого в процессе производства активной фармацевтической субстанции или изменение производителя активной фармацевтической субстанции (включая, если применимо, площадки по контролю качества) активной фармацевтической субстанции, если в регистрационном досье отсутствует сертификат соответствия Европейской Фармакопее		

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
д) изменение затрагивает биологическую активную фармацевтическую субстанцию или исходный материал (реактив, промежуточный продукт), использующийся в производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата	требуется по запросу	по показателям, указанным в запросе
ж) внесение нового производителя активной фармацевтической субстанции, не имеющей мастер-файла активной фармацевтической субстанции и требующей существенного обновления соответствующего раздела досье по активной фармацевтической субстанции	требуется только для биологических лекарственных препаратов	по всем показателям
Б.I.а.2. Изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции		
б) значительное изменение процесса производства активной фармацевтической субстанции, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата	требуется по запросу	по показателям, указанным в запросе
в) изменение затрагивает биологическую (иммунологическую) субстанцию или использование другого вещества, полученного путем химического синтеза, при производстве биологического (иммунологического) лекарственного препарата, которое может оказать существенное влияние на качество, безопасность или	требуется	по всем показателям

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
эффективность лекарственного препарата и не связано с протоколом		
Б.I.б) Контроль качества активной фармацевтической субстанции		
Б.I.б.1. Изменение параметров спецификации и(или) критериев приемлемости активной фармацевтической субстанции, исходного материала (промежуточного продукта, реактива), используемых в процессе производства активной фармацевтической субстанции		
е) изменение, выходящее за одобренный диапазон критериев приемлемости спецификаций активной фармацевтической субстанции	требуется только для биологических лекарственных препаратов	по показателям, взаимосвязанным с изменяемым параметром
	требуется по запросу для остальных лекарственных препаратов	по показателям, указанным в запросе
Б.II Лекарственный препарат		
Б.II.а.2. Изменение формы или размеров лекарственной формы		
в) добавление нового набора для радиофармацевтического лекарственного препарата с другим объемом заполнения	требуется	по всем показателя

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
Б.II.а.3. Изменение состава (вспомогательных веществ) лекарственного препарата	требуется	по всем показателя
б) прочие вспомогательные вещества		
2. Качественные или количественные изменения одного или более вспомогательных веществ, которые могут существенно повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата		
3. Изменение, затрагивающее биологический (иммунологический) препарат	требуется	по всем показателя
4. Любое новое вспомогательное вещество, предполагающее использование материалов человеческого или животного происхождения, требующих оценки данных вирусной безопасности и (или) риска ТГЭ	требуется при значительном изменении состава (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета	по всем показателям

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
	Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85), (рекомендуемые критерии для установления высокой сопоставимости лекарственных препаратов по количественному составу вспомогательных веществ)	
5. Изменение, обоснованное результатами исследования биоэквивалентности	требуется при значительном изменении состава (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных	по всем показателям

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
	препаратов в рамках Евразийского экономического союза), (рекомендуемые критерии для установления высокой сопоставимости лекарственных препаратов по количественному составу вспомогательных веществ)	
Б.II.а.4. Изменение массы оболочки лекарственных форм для приема внутрь или изменение массы оболочки капсулы б) лекарственные формы с отсроченным, модифицированным или пролонгированным высвобождением, в которых оболочка является ключевым фактором высвобождения	требуется	по показателям «Растворение» и (или) «Распадаемость»
Б.II.б Производство лекарственных препаратов		

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
Б.II.б.1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства лекарственного препарата		
в) площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических (иммунологических) лекарственных препаратов или лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов, за исключением выпуска серий, контроля качества серий и вторичной упаковки	требуется по запросу	по показателям, указанным в запросе
г) площадка, требующая проведения первичной или продукт-специфичной инспекции	требуется по запросу	по показателям, указанным в запросе
Б.II.б.3 Изменение процесса производства лекарственного препарата, включая промежуточный продукт, используемый в производстве лекарственного препарата		
б) значимые изменения процесса производства, которые могут оказать существенное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата	требуется	по всем показателям
в) лекарственный препарат является биологическим (иммунологическим), и изменение требует оценки сопоставимости	требуется	по всем показателям
Б.II.г) Контроль качества лекарственного препарата		
Б.II.г.2 Изменение аналитической методики лекарственного препарата		

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
в) изменение (замена) биологического (иммунологического, иммунохимического) испытания или метода, в котором используется биологический реактив, или замена биологического препарата сравнения, не охваченного утвержденным протоколом	требуется	по данному показателю
Б.V Внесения изменений в регистрационное досье, обусловленные иными регуляторными процедурами		
Б.V.а) МФП (МФВА)		
Б.V.а.1 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла плазмы в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФП 2-го этапа)		
а) первое включение нового мастер-файла плазмы, влияющего на свойства лекарственного препарата	требуется	по всем показателям
Б.V.а.2 Включение нового, обновленного или исправленного мастер-файла вакцинного антигена в регистрационное досье лекарственного препарата (процедура МФВА 2-го этапа)		
а) первое включение нового мастер-файла вакцинного антигена	требуется, кроме противогриппозных вакцин	по всем показателям

Вносимые изменения в соответствие с типом изменения	Необходимость проведения лабораторных испытаний образцов лекарственных препаратов	Показатели, по которым должны быть проведены лабораторные испытания
1. Изменение или добавление новой дозировки (активности)	требуется	определяются экспертом с учетом п.4. настоящего Руководства по всем показателям
2. Изменение или добавление новой лекарственной формы	требуется	

III. Критерии оценки незначительных изменений вспомогательных веществ в составе зарегистрированного лекарственного препарата, которые не могут существенно повлиять на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата

15. Критерии оценки незначительных изменений вспомогательных веществ в составе зарегистрированного лекарственного препарата анализируются в соответствии с требованиями приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

Пример анализа значимости изменений приведен в приложении к настоящему Руководству.

16. К незначительным изменениям состава вспомогательных веществ относятся:

исключение из состава вспомогательных веществ ароматизатора и (или) корригента вкуса и (или) красителя, замена на другие, разрешенные к применению в пищевой промышленности, если в материалах регистрационного досье показано, что ароматизаторы и (или) корригенты вкуса и (или) красители не влияют на воспроизводимость (правильность или прецизионность) результатов анализа при оценке определенных показателей качества;

изменение пленочного покрытия не более чем на 1 %;

при общей сумме изменений в составе вспомогательных веществ не более чем на 5 % при неизменности номинального значения массы лекарственной формы.

Жидкие и мягкие лекарственные формы (растворы, сиропы, мази, кремы и прочее)

17. К незначительным изменениям состава вспомогательных веществ относятся:

исключение из состава вспомогательных веществ ароматизатора или красителя или их замена на другие, разрешенные к применению в пищевой промышленности;

изменение содержания любого из вспомогательных веществ не более чем на 5,0 %;

изменение не более чем 5,0 % количества веществ в многокомпонентной вспомогательной композиции;

концентрация вспомогательного вещества в двух водных растворах лекарственного препарата отличается не более чем на 10 %;

снижение содержания консерванта не более чем на 10,0 % (при наличии данных проверки эффективности консерванта при нижнем пределе содержания).

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Руководству
по определению объема лабораторных испытаний
при экспертизе лекарственных препаратов

ПРИМЕР
оценки значимости изменения состава вспомогательных веществ для препарата в лекарственной форме «таблетки»

Зарегистрированный состав лекарственного препарата в процентах (по массе)		Предлагаемый состав лекарственного препарата в процентах (по массе)		Количественные изменения состава лекарственного препарата	Функция компонента состава
Активная фармацевтическая субстанция	75 %	Активная фармацевтическая субстанция	75 %	0 %	действующее вещество
Вспомогательное вещество 1	15 %	Вспомогательное вещество 1	12,5 %	-2,5%	наполнитель
Вспомогательное вещество 2	10 %	Вспомогательное вещество 2	12,5 %	2,5%	наполнитель

Поскольку оба вспомогательных вещества являются наполнителями, то допустимый процент изменений, для наполнителей, согласно пункту 19 приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, не должен превышать ±5,0 %.

Для каждого из вспомогательных веществ 1 и 2 этот процент изменений не превышен, общая сумма изменений составляет 5,0 % и также не превышает установленного предела в 5,0 %.

Вывод: данные изменения в составе лекарственного препарата могут быть отнесены к незначительным.

_____