



ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ПРАКТИКА И МИРОВОЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ КАЧЕСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мешковский А. П., Пятигорская Н. В., Смолярчук Е. А., Дроздов В. Н., Бркич Л. Л., Кургузова Д. О.
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

DOMESTIC PRACTICE AND INTERNATIONAL EXPERIENCE IN CONDUCTING QUALITY CLINICAL RESEARCH

Meshkovsky A. P., Pyatigorskaya N. V. Smolyarchuk E. A., Drozdov V. N., Brkić L. L., Kurguzova D. O.
First Moscow state medical University n.a. I.M. Sechenov

Дроздов Владимир Николаевич
Drozdov Vladimir N.
vndrozdov@yandex.ru

Мешковский Андрей Петрович — доцент кафедры промышленной фармации

Пятигорская Наталья Валерьевна — заведующая кафедрой промышленной фармации, зам. директора по научной работе Института фармации и трансляционной медицины, д. ф. н., профессор

Бркич Лиляна Любановна — аспирант Института фармации и трансляционной медицины

Смолярчук Елена Анатольевна — заведующая Отделом внедрения Новых лекарственных средств Института фармации и трансляционной медицины Мультидисциплинарного центра клинических и медицинских исследований Международной школы «Медицина будущего» Научно-технологического парка биомедицины, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, к. м. н.

Дроздов Владимир Николаевич — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, д. м. н., профессор

Кургузова Дарья Олеговна — главный специалист по клиническим исследованиям Отдела внедрения Новых лекарственных средств Института фармации и трансляционной медицины Мультидисциплинарного центра клинических и медицинских исследований Международной школы «Медицина будущего» Научно-технологического парка биомедицины, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Резюме

Полномасштабные клинические исследования I–III фаз инновационных лекарственных средств, а также исследования биоэквивалентности дженериков проводятся с использованием экспериментальных лекарственных препаратов или клинических образцов. Чаще всего клинические образцы производятся либо в опытно-промышленном масштабе, либо на специальных полупромышленных установках, которые не предусматривают отработки технологии. В некоторых случаях может быть использовано для данных целей полномасштабное (серийное) производство, преимущество которого является производство некоммерческих клинических образцов на этапе проведения клинических исследований с последующим продолжением выпуска уже коммерческой продукции (после регистрации лекарственного препарата).

Особое внимание при производстве клинических образцов уделяется обеспечению их качества, которое имеет особое значение, так как является гарантией защиты интересов субъектов исследований и гарантией достоверности результатов. В свою очередь, производство клинических образцов сопряжено с определенными сложностями в сравнении с выпуском серийной продукции. Это является следствием использования недостаточно оптимизированных технологических процессов и контрольных процедур при условии отсутствия фармакопейных требований к активным субстанциям и лекарственным формам. Более того, возникают определенные трудности при упаковке и маркировке продукции, а также сложность понимания возможного негативного влияния на персонал на производственной площадке. В связи с этим при производстве клинических образцов необходимо неукоснительное следование высокоэффективной системе качества.

В данной статье приведен обзор и сравнение требований к качеству и производству лекарственных препаратов, использующихся в рамках клинических исследований, согласно российской и зарубежной нормативно-правовой документации, а также обоснована высокая важность международной гармонизации порядка проведения полномасштабных клинических исследований препаратов, содержащих новые/инновационные молекулы.

Ключевые слова: клинические исследования, инновационные лекарственные средства, клинические образцы, нормативно-правовое регулирование качества производства клинических образцов, международная гармонизация клинических исследований

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 147 (11): 64–70

Summary

Phase I/III full clinical trials of investigational new drugs (INDs) and generic bioequivalence studies are conducted using experimental drugs or clinical examples. Clinical examples are most often produced either on pilot plant or on specialized semiwork-scale plants that do not directly involve development of technology. In some cases, full (serial) production might be used for this purpose. Its advantage is non-commercial clinical examples production during the stage of clinical trials and then commercial release (after a medicine registration). Special attention is paid to quality assurance of клинические образцы as it plays an important role in guarantee of trial subjects protection and scientific validity of results. Clinical examples production, in turn, is connected with certain difficulties in comparison with serial production release. This is the result of inadequate optimization of technological processes and control procedures used in the case of the compendial requirements absence toward active substances and dosage forms. Difficulties also arise with production packaging and marking. Moreover, potential negative influence on the personnel involved in manufacture requires better understanding. Consequently, clinical examples production should be performed in strict observance of the high-performance quality system principles. This article contains a review and comparison of quality and production requirements for drugs in clinical trials; the high importance of international harmonization in proceedings of full clinical trials with investigational new/innovative molecules is also highlighted. The information is based on Russian and foreign regulatory documentation.

Key words: clinical trials, investigational new drugs, clinical examples, legal and regulatory documentation, international harmonization of clinical trials

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 147 (11): 64–70

Общие положения и определения

Клиническое исследование (ИЧ) – это любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов (препаратов) и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты (препараты), и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценки их безопасности и/или эффективности.

Новые исследуемые лекарственные препараты (INDs) – экспериментальные лекарственные препараты (клинические образцы), используемые в клинических исследованиях, которые в дальнейшем (при условии регистрации) могут использоваться для профилактики, диагностики и лечения заболевания, реабилитации пациентов. На экспериментальных клинических образцах проводятся полномасштабные клинические исследования I–III фаз инновационных лекарственных препаратов, либо исследования биоэквивалентности в клинических исследованиях дженериков, причем последние по требованиям к проведению в международном сообществе приравниваются к клиническим исследованиям I фазы.

Исследуемые лекарственные препараты производятся, как правило, в опытно-промышленном масштабе (pilot plant), либо на специальных полупромышленных установках, не предназначенных для отработки технологии. В отдельных случаях для этого может использоваться полномасштабное (серийное) производство препаратов, как правило, является крупномасштабным. Это связано с тем, что в современной практике многоцентровых

клинических исследований даже для исследования одного инновационного лекарственного препарата может быть привлечено к участию до нескольких тысяч субъектов, а само исследование может длиться несколько лет. Все это требует довольно значительного количества клинических образцов, в наработке которых могут участвовать несколько производственных площадок, в т.ч. в различных странах.

Обеспечение качества этой категории лекарственных препаратов. Преимуществом такого подхода является возможность начать производство клинических образцов для некоммерческого использования в рамках клинических исследований, а по существу – продолжить выпуск коммерческой продукции сразу же после регистрации препарата.

Производство новых исследуемых лекарственных (исследуемых клинических образцов) имеет особую важность, так как именно полное соответствие качеству является не только гарантией защиты интересов субъектов исследований, но и гарантией однородности свойств конечных продуктов (клинических образцов), без которых результаты клинических исследований не могут вообще считаться достоверными и надежными. Наряду с этим в процессе производства исследуемых препаратов создается и база данных, необходимая для обеспечения качества дальнейшей серийной (коммерческой) лекарственной продукции.

Вместе с тем, как отмечается в Правилах надлежащей производственной практики (Правилах GMP) [1, 2], производство исследуемых препаратов связано с дополнительной сложностью в сравнении

с выпуском серийной продукции в связи с использованием недостаточно оптимизированных технологических процессов и контрольных процедур, в отсутствие фармакопейных требований к активным субстанциям и лекарственным формам. Более того, нередко клинические исследования одновременно проводятся по различным схемам и (или) в нескольких странах. В связи с этим осложняются процессы упаковки и маркировки готовой продукции. К тому же на этом этапе жизненного цикла препарата может не быть достаточных данных о его токсичности и, следовательно, о возможном негативном воздействии на производственный персонал. Сложность технологических процессов требует применения высокоэффективной фармацевтической системы качества.

В странах с развитой инновационной фармацевтической промышленностью важность клинических исследований для здравоохранения определяется, прежде всего, их ключевой ролью в процессе оценки и выведения на рынок новых

лекарственных препаратов, содержащих оригинальные молекулы. В Российской Федерации, до принятия федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», которая обеспечила финансовую поддержку доклинических и клинических исследований лекарственных средств (мероприятие «Доклинические исследования инновационных лекарственных средств» и мероприятие «Организация и проведение клинических исследований инновационных лекарственных препаратов») в основном проводились исследования биоэквивалентности дженериков.

В ФЦП «Фарма-2020» поставлена цель создания собственных инновационных препаратов, в т.ч. имеющих экспортный потенциал. Для решения этой задачи необходима международная гармонизация порядка проведения полномасштабных клинических исследований препаратов, содержащих новые/инновационные молекулы.

Отечественная практика

В российских нормативных правовых документах содержатся базовые положения о контроле производства и качества исследуемых лекарственных препаратов. Согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения проводится на основании разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по результатам экспертизы документов, необходимых для получения разрешения на проведение клинического исследования лекарственного препарата и этической экспертизы. Для получения разрешения необходимо представить заявление с приложением определенных данных, в частности «информации о составе лекарственного препарата», а также документа, содержащего «показатели (характеристики)», означающих спецификацию препарата. Необходимо также приложить копию лицензии отечественного производителя или сертификат GMP зарубежной площадки.

Более того, в тексте вышеуказанного Закона, помимо уже перечисленных выше требований, имеется указание о необходимости представления «сведений о лекарственном препарате». Содержание

этого положения не расшифровано, что оставляет довольно широкий диапазон для его трактования.

В российских правилах надлежащей клинической практики (Правила GCP), утвержденных приказом № 200н Минздрава России от 01.04.2016 г. [3], также как и в международных руководствах по GCP и в правилах ЕАЭС, подтверждено, что препараты, предназначенные для клинических исследований, должны производиться в условиях надлежащей производственной практики. Кроме того, Правила GCP требуют обеспечения учета поступающих в клинический центр исследуемых препаратов, их надлежащего хранения и периодического анализа, а также отчетности по возврату опытных клинических образцов.

Таким образом, отечественные нормативные требования, определяющие порядок проведения клинических исследований, предусматривают представление основных сведений о качестве исследуемого лекарственного препарата одновременно с заявкой на получение разрешения на клиническое исследование. Сюда входят данные о составе препарата, о параметрах спецификации качества и о соответствии условий производства правилам GMP. Однако, в свете мирового опыта эти требования представляются недостаточным, о чем пойдет речь далее.

Сравнительная характеристика отечественных и международных требований

При анализе указаний на производство лекарственных препаратов для клинических исследований в отечественных Правилах GMP [1] выявляются ошибки в переводе международных англоязычных требований. Так, в Руководстве по GMP Евросоюза (Глава 1) указано, что производство должно гарантировать соответствие этой категории лекарственных препаратов разрешению на проведение

клинического исследования [2]. В российских Правилах GMP, которые по существу являются переводом Руководства по GMP Евросоюза, формулировка: «разрешение на проведение клинического исследования» переведена как «протокол клинического исследования» (раздел *Фармацевтическая система качества, п.(1.8)*). Эта ошибка перевода повторена и в тексте правил GMP ЕАЭС (Решение

Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»). Данная ошибка абсолютно очевидна, если обратиться к терминологии, отраженной в статье 461-ФЗ. Из определения (см. цитирование ниже) видно, что протокол клинического исследования не имеет никакого прямого отношения к условиям производства препаратов.

«...протокол клинического исследования лекарственного препарата – документ, в котором определяются цели, формы организации и методология проведения клинического исследования, статистические методы обработки результатов такого исследования и меры по обеспечению безопасности физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата» (61-ФЗ, ст. 4)...

Следует отметить, что в отечественных правилах GCP требования к содержанию протокола клинического исследования расширены в сравнении с формулировкой закона. Они включают необходимость описания препарата и его свойств, пояснения относительно вспомогательных веществ и т.п. Однако, и в этот развернутый перечень не входят позиции, относящиеся к GMP. Следовательно, ссылка на протокол клинического исследования в Приказе № 916 и в правилах GMP ЕАЭС не имеют практического значения.

В тексте Приказа Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» можно также отметить непоследовательность в переводе близких понятий. Имеющаяся в оригинале ссылка на «регистрационное удостоверение (Marketing Authorisation)» имеет достаточно удачный перевод по смысловому значению, как регистрационное досье. Однако, аналогичное понятие «разрешение клинического исследования (Clinical Trial Authorisation)» в переводе превратилось в протокол клинического исследования.

В этой связи необходимо уточнить, что в тексте международных правил GMP (ВОЗ, ЕС, PIC/S) ссылка на разрешение клинического исследования следует трактовать в более широком смысле – это комплект документов, на основании которого выдается разрешение на проведение исследования данного препарата.

В Приложении № 13 к российским Правилам GMP, посвященном условиям производства исследуемых препаратов, содержатся дополнительные положения в части обеспечения качества именно этой категории лекарственных препаратов. Однако, и здесь не обошлось без неточностей перевода. В раздел II приложения «Термины и определения» включен термин «досье на лекарственный препарат», который в мировой практике не имеет четкого определения и не получил широкого распространения. Подобная неточность перевода встречается и в названии Приложения № 13 правил GMP ЕАЭС, в котором фигурирует понятие «досье на исследуемый препарат». Такой термин существует в мировой практике, однако имеет несколько

иное смысловое значение. Досье на исследуемый препарат (Investigational Medicinal Product Dossier) – регуляторный документ, который можно рассматривать как аналог, точнее сокращенный вариант регистрационного досье. Формат и содержание такого пакета документов определяются регуляторным органом страны; он прилагается к заявке на получение разрешения клинических исследований, так как является ключевым звеном в обеспечении качества препаратов, предназначенных для клинических исследований. Отрицательное заключение по оценке этого досье приводит к отказу в выдаче разрешения.

Правильный перевод термина в этих случаях должен быть – «досье спецификаций на лекарственный препарат».

Важным отличием «досье спецификаций на лекарственный препарат» от аналогичных комплектов документов является то, что в нем наряду с текущими версиями спецификаций качества и технологических инструкций сохраняются предыдущие версии этих документов. Такой порядок формирования досье облегчает прослеживаемость в ходе подготовки окончательных версий важнейших технологических и контрольных документов, которые будут использованы в серийном (коммерческом) производстве. Более того, «досье спецификаций на лекарственный препарат» (Product Specification File) является внутренним справочным документом производителя и не представляется в регуляторный орган. Содержание его постоянно обновляется. Досье относится не к сфере клинических исследований, а к правилам GMP; его формат и детали содержания не нормируются. Оценка документов этого типа может проводиться по решению инспекторов в рамках проверки производственной площадки на соответствие правилам и требованиям GMP.

В странах ЕС до 2014 г. в течение ряда лет порядок проведения клинических исследований определялся Евродирективой* № 20 от 2001 года [7]. Требования к формату и содержанию заявки на получение разрешения клинических исследований были опубликованы в 2006 году и регулировались подзаконными нормативными документами [8]. Согласно этому документу к заявке должно прилагаться досье на исследуемый лекарственный препарат, структура которого соответствует Общему техническому документу (Common Technical Document – CTD) ICH.

В США, в соответствии с законом о лекарственных средствах с поправками от 1938 года, для получения разрешения на проведение клинических исследований требуется представить в регуляторный орган заявку на новое исследуемое лекарственное средство (Investigational New Drug Application – IND). Установленный формат заявки содержит раздел «Химия, производство и контроль» (CMC), аналогичный по содержанию соответствующему разделу заявки на разрешение продажи, т.е. на регистрацию (New Drug Application – NDA). Эта заявка, в свою очередь, также отвечает формату CTD ICH.

* Справка: постановление ЕС, в отличие от директивы – документ прямого действия. Директива реализуется через национальное законодательство.

В настоящее время в странах ЕС действует Постановление № 536/2014 Европарламента и Совета от 16 апреля 2014 г. о клинических исследованиях лекарственных препаратов* [4]. В приложении № 1 к этому Постановлению «Досье к заявке на начало исследования» перечислены материалы, которые необходимо приложить к заявке. Сюда входит сопроводительное письмо, протокол исследования, брошюра исследователя, документы, подтверждающие соблюдение производителем правил GMP и досье на исследуемый лекарственный препарат.

Согласно указанному приложению досье содержит ряд разделов, первым из которых

является раздел «Качество». Материалы этой части должны быть представлены в логической форме в формате Модуля 3 с обзором и их критическим резюме в Модуле 2 CTD ICH [5, 6]. Это означает, что документы по разделу «Качество» представляются по перечню, установленному для регистрационного досье, включая такие подразделы, как фармацевтическая разработка, описание технологии, валидация процессов и аналитических методик, стабильность и др. имеющих отношение к субстанции, вспомогательным веществам, полупродуктам, готовому продукту, к упаковке.

История вопроса

Практика подтверждает, что в сущности проблемы легче разобратся, если знать механизм ее возникновения. В этой связи следует отметить, что в странах Западной Европы, в США и в Японии требования к данным по качеству исследуемых препаратов постепенно ужесточались по мере развития практики клинических исследований и приближались к таковым, какими они являются при внесении в регистрационное досье.

В 60-х и 70-х годах прошлого века в клинических исследованиях участвовало небольшое число субъектов, которое за редким исключением превышало несколько сотен участников, а общая продолжительность исследований измерялась всего несколькими месяцами. Относительно небольшой для этих целей объем требуемых клинических материалов позволял готовить их без использования промышленных процессов. Например, наиболее часто фасовщицы вручную набивали твердые желатиновые капсулы порошком исследуемой лекарственной субстанции в случае, если препарат предназначался для перорального применения. В добавлении вспомогательных веществ вообще не было необходимости. В этих условиях каких-либо и специальных требований к качеству и порядку изготовления клинических образцов не предъявлялось.

К концу 80-х годов прошлого столетия ситуация несколько изменилась. К этому моменту окончательно сформировалась концепция биофармации, согласно которой лечебный или профилактический эффект лекарств определяется не только активными субстанциями, но и свойствами вспомогательных веществ, лекарственной формой. Именно в это время получают широкое международное признание правила GMP. Одновременно с этим стали появляться и новые подходы к организации и проведению клинических исследований: проведение испытаний стало проходить в три последовательные фазы, исследования становились не только многоцентровыми, но и международными, значительно увеличивается их общая продолжительность, появляются новые виды дизайна проведения и т.д. В этой связи и число участвующих субъектов в рамках одного клинического исследования возрастает до нескольких тысяч, десятков тысяч. А данное обстоятельство соответственно

влечет за собой и увеличение требуемых объемов клинических образцов, производство которых необходимо осуществлять промышленными методами.

Промышленное производство, в свою очередь, потребовало использования вспомогательных веществ, как для обеспечения технологичности процессов (например, сыпучести и прессуемости в случае таблетирования), так и для повышения стабильности готовых лекарственных препаратов. В результате условия производства исследуемых препаратов (клинических образцов) стали приближались к таковым, как при производстве серийной продукции. В последующем десятилетии были приняты международные правила GCP (ВОЗ и ICH), содержавшие положение о производстве клинических образцов только в условиях GMP. Вслед за этим появилось и понятие «досье на исследуемый препарат».

В главе 7 «Изучение биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных средств» Руководства по экспертизе лекарственных средств под редакцией А.Н. Миронова, сказано, что исследуемый препарат не должен отличаться от препарата, который поступит в гражданский оборот [9]. Это означает необходимость гарантии того, что «качество производства используемой в исследовании серии будет воспроизведено в промышленном масштабе». К сожалению, термин «качество производства» не разъяснен. В этом же Руководстве требуется представить «характеристику и спецификацию ключевых параметров качества, например, растворимость» (для твердых лекарственных форм). Смысл этой формулировки также не вполне ясен.

Для сравнения, методика Евросоюза, описанная в главе 7, предусматривает соответствие характеристик исследуемого препарата таковым характеристикам продукции будущего коммерческого (серийного) производства. При этом уточняется, что материал должен отбираться, как правило, от серий объемом не менее 10% от производственной серии или 100000 единиц продукции (таблеток, капсул).

В документах ВОЗ [11] в отношении требования идентичности исследуемого препарата и его будущей промышленной серийной продукции

существует четкая конкретизация: не только состав и характеристики качества, включая стабильность, но также и процесс производства (оборудование и технология) должны быть одинаковыми.

Эти требования к производству исследуемых препаратов отсутствуют в методике Евросоюза в связи с тем, что их соблюдение в странах ЕС обеспечивается иными руководствами, о чем уже шла речь ранее. Степень соответствия условий производства (технология, масштаб) исследуемых препаратов и планируемой серийной продукции может быть оценена регуляторами благодаря установленному порядку разрешения клинических исследований. Речь идет о представлении заявителем на клиническое исследование, досье на исследуемый препарат, содержащий, в частности,

описание технологии производства. Это позволяет в дальнейшем, в случае поступления заявки на регистрацию того же препарата, сравнить данные о производстве с материалами регистрационного досье.

Также необходимо уточнить, что правила проведения исследований биоэквивалентности дженериков в ЕАЭС приближены к требованиям документов ЕС и ВОЗ. В них указано, что исследуемые серии дженерика не должны отличаться по составу, технологии производства и используемому оборудованию от серий препарата, которые поступят в последующем на рынок после его регистрации. Применительно к твердым пероральным лекарственным формам установлены дополнительные требования в части пределов различий в объеме серий.

Выводы

Изменения в мировой практике оценки новых лекарственных препаратов с участием человека привели к пересмотру трактовки самого понятия «клиническое исследование». В итоге сформировалось представление о том, что в исследованиях I–V фаз изучаются не активные субстанции, а «лекарственные продукты», т.е. готовые лекарственные формы, полученные по конкретной прописи и технологии. Из этого последовал вывод о том, что переносить результаты оценки эффективности и безопасности исследуемых препаратов на серийную (коммерческую) продукцию допустимо лишь в случае полного соответствия условий производства экспериментальных серий (клинических образцов) и препаратов в пострегистрационный период.

В нормативных документах Евросоюза о порядке представления и рассмотрения заявок на разрешение клинических исследований лекарственных препаратов определены требования к содержанию материалов, прилагаемых к заявке. В число этих материалов входит документ «досье на исследуемый препарат», не имеющий аналога в отечественных нормативных правовых актах и стандартах. Документация по качеству исследуемого препарата в составе этого документа представляется в соответствии с перечнем позиций, утвержденных для типового регистрационного досье. Данный перечень может занимать до нескольких десятков страниц.

В России в соответствии с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств», с учетом Правил GCP, вместе с соответствующим заявлением на разрешение клинического исследования предоставляются материалы о качестве исследуемого препарата, включающие данные о его составе и свойствах, о спецификации. Представляемая документация не структурирована; объем требуемых материалов неизмеримо меньше

объема, предусмотренного нормативными документами ЕС.

Правила GMP РФ и ЕАЭС содержат одинаковую неточность перевода с английского оригинала (руководство по GMP Евросоюза): формулировка «разрешение на проведение клинического исследования» переведена как «протокол клинического исследования». В связи с этим требование к производителю гарантировать соответствие лекарственного препарата протоколу клинического исследования не имеет никакого практического смысла.

В Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств», правилах GMP РФ и ЕАЭС существует некоторая неточность в трактовке и, соответственно, в использовании сходно звучащих терминов: «документ, составленный производителем лекарственного препарата для медицинского применения и содержащий показатели (характеристики), а также сведения о лекарственном препарате», «досье на исследуемый лекарственный препарат» и «досье на лекарственный препарат», причем последний документ вообще не встречается в международной практике.

Согласно вышеизложенному материалу представляется очевидной необходимостью – ужесточение требований к представляемой в регуляторный орган информации о качестве препаратов, предназначенных для клинических исследований. Для этого целесообразно использовать опыт стран ЕС – ввести понятия «досье на исследуемый препарат», отвечающего по формату и содержанию СТД ICH. Одновременно необходимо рассмотреть вопрос об исключении нечеткой формулировки: «документ, составленный производителем лекарственного препарата для медицинского применения и содержащий показатели (характеристики), а также сведения о лекарственном препарате» в Федеральном законе «Об обращении лекарственных средств».

Литература

1. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».
2. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н. «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446>.
4. Regulation (EU) № 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use.
5. M4: The Common Technical Document. ICH. <http://www.ich.org/products/ctd.html>
6. В.В. Береговых с соавт. Системный подход к регистрации лекарственных средств в России и за рубежом. М. Издательство РАМН 2013.
7. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/20/2009-08-07>.
8. Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial. CT 1. Revision 2. European Commission. CHMP/QWP/185401/2004 final. October 2005.
9. Руководство по экспертизе лекарственных средств под редакцией А.Н. Миронова. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Том I. Москва, 2013, с. 174–197.
10. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO TRS 992, 2015, Annex 7.
11. Guideline on the investigation of bioequivalence. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. European Medicines Agency. London, 20 January 2010.