

Об утверждении порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат и требований к документам в его составе, требований к объему информации, предоставляемой в составе регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения и порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации · № 409н · от 12.07.2017 · не указан

незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения экспертизы лекарственных средств в целях государственной регистрации;

з) необходимость проведения экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата;

и) необходимость применения ускоренной процедуры экспертизы лекарственных средств в целях государственной регистрации лекарственного препарата;

к) копии документов, подтверждающих уплату соответствующей государственной пошлины:

за проведение экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата;

за проведение экспертизы качества лекарственного средства и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, разрешенного для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет, при осуществлении государственной регистрации лекарственного препарата;

за проведение экспертизы качества лекарственного средства и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения при его государственной регистрации;

за проведение экспертизы качества лекарственного средства и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения, в отношении которого проведены международные многоцентровые клинические исследования, часть из которых проведена в Российской Федерации, при осуществлении государственной регистрации лекарственного препарата;

л) наличие согласия производителя лекарственного препарата, производство которого осуществляется за пределами Российской

Федерации, на проведение инспектирования производителя на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики;

м) наличие согласия разработчика референтного лекарственного препарата или уполномоченного им лица на использование в коммерческих целях информации о результатах доклинических исследований и клинических исследований референтного лекарственного препарата для медицинского применения, при представлении заявления о государственной регистрации воспроизведенного лекарственного препарата до истечения шести лет с даты государственной регистрации референтного лекарственного препарата в Российской Федерации;

н) указание вида лекарственного препарата, представленного на регистрацию (референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, биологический лекарственный препарат, биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог), гомеопатический лекарственный препарат, лекарственный растительный препарат);

2) копии документа на русском языке, заверенного в установленном порядке и подтверждающего правомочность заявителя подавать заявление о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения (доверенность);

3) копии лицензии на производство лекарственных средств или копии заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики, выданные уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, в случае, если производство лекарственного препарата осуществляется в Российской Федерации;

4) копии выданной уполномоченным органом страны производителя лицензии на производство лекарственного препарата и ее перевода на русский язык, заверенных в установленном порядке, и копии заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, в случае, если производство лекарственного препарата осуществляется за пределами Российской Федерации;

5) проекта инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, содержащей сведения, указанные в пункте 5 части 4 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ<2>;

6) инструкции по медицинскому применению или краткой характеристики лекарственного препарата, утвержденные в стране производителя;

7) проектов макетов первичной упаковки и вторичной упаковки лекарственного препарата для медицинского применения;

8) проекта нормативной документации на лекарственный препарат для медицинского применения, содержащего перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества лекарственного средства для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем<3>, либо

указания соответствующей фармакопейной статьи<4>;

<2> Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 42, ст. 5293; № 49, ст. 6409; 2014, № 52, ст. 7540; 2015, № 10, ст. 1404; 2016, № 27, ст. 4283.

<3> Пункт 20 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

<4> Пункт 19 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

9) документа, содержащего информацию о наличии или об отсутствии фактов регистрации лекарственного препарата для медицинского применения за пределами Российской Федерации;

10) копий документов, заверенных в установленном порядке и подтверждающих факт регистрации лекарственного препарата в иностранных государствах в качестве орфанного лекарственного препарата;

11) плана управления рисками для биологических лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащего подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий<5>;

12) документа о системе фармаконадзора держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата<6>, содержащего сведения о системе, организуемой держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата, предназначенной для контроля безопасности лекарственного препарата, своевременного выявления всех изменений в оценке отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения, разработки и внедрения мер по обеспечению применения лекарственного препарата с целью сохранения положительного отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для медицинского применения;

13) документа, подтверждающего качество лекарственного препарата трех опытно-промышленных и (или) промышленных серий (протокол анализа или сертификат анализа), одна серия которого должна совпадать с серией образца лекарственного препарата для медицинского применения, представленного на государственную регистрацию<7>.

<5> Пункт 52.2 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

<6> Пункт 12 части 4 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ.

<7> Пункт 13 части 4 статьи 18, часть 2 статьи 23 Федерального закона № 61-ФЗ.

4. Раздел химической, фармацевтической и биологической документации формируется из документов, содержащих информацию о фармацевтической субстанции и лекарственном препарате для медицинского применения, процессе его производства и методах

контроля качества, в том числе из:

- 1) копии документа, содержащего следующую информацию о фармацевтической субстанции или фармацевтических субстанциях, входящих в состав лекарственного препарата:
 - а) наименование фармацевтической субстанции, ее структура, общие свойства;
 - б) наименование и адрес производителя;
 - в) технология производства с описанием стадий производства и методов контроля на всех стадиях производства;
 - г) описание разработки процесса производства в виде его краткого описания;
 - д) описание контроля критических стадий производства и промежуточной продукции, включающее данные, которые могут быть представлены в виде блок-схемы, с перечнем сведений о стадиях производства, видах и (или) методах контроля качества промежуточных продуктов;
 - е) документальное подтверждение (валидация) процессов, в том числе сведения, подтверждающие применимость выбранной схемы производства лекарственного препарата, и (или) их оценка;
 - ж) свойства и структура действующих веществ, в том числе сведения об их физико-химических свойствах;
 - з) характеристика примесей, включающая сведения об их происхождении и свойствах;
 - и) спецификация на фармацевтическую субстанцию и ее обоснование;
 - к) аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества фармацевтической субстанции;
 - л) документальное подтверждение (валидация) аналитических методик, используемых при осуществлении контроля качества фармацевтической субстанции, в том числе сведения, подтверждающие применимость и достаточность методов контроля качества фармацевтической субстанции;
 - м) результаты анализа серий фармацевтической субстанции, в том числе аналитические данные, подтверждающие числовые показатели качества фармацевтической субстанции в виде протоколов (сертификатов или паспортов) анализа;
 - н) перечень стандартных образцов или веществ, используемых при осуществлении контроля качества, в том числе с указанием их производителей и назначения;
 - о) описание характеристик и свойств упаковочных материалов и укупорочных средств;
 - п) данные о стабильности фармацевтической субстанции;
 - р) срок годности;
- 2) документа, содержащего следующие сведения о лекарственном препарате для медицинского применения:
 - а) описание и состав лекарственного препарата для медицинского применения;
 - б) описание фармацевтической разработки (обоснование выбора

состава, первичной упаковки и иного);

в) технология производства с описанием стадий производства и методов контроля на всех стадиях производства, в том числе с указанием схемы технологического процесса производства фармацевтической субстанции и ее описания, в которое могут быть также включены сведения о контроле исходного сырья, критических стадий производства и промежуточных продуктов, методы контроля за вспомогательными веществами, используемыми при производстве лекарственного препарата;

г) описание контроля критических стадий процесса производства и промежуточной продукции, которое может включать последовательное изложение всех стадий технологического процесса производства;

д) наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата для медицинского применения (в случае наличия нескольких участников процесса производства необходимо указать каждого из них);

е) фармацевтическая совместимость<8>, включающая данные, подтверждающие совместимость действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата;

ж) микробиологические характеристики;

з) материальный баланс для производства серии готового продукта<9>, который может быть представлен в виде блок-схемы, отображающей последовательность выполнения всех этапов и стадий (операций) технологического процесса, с указанием основных материальных потоков (сырье, материалы, получение промежуточных продуктов, выход готового лекарственного препарата);

и) описание характеристик и свойств упаковочных материалов и укупорочных средств;

к) документальное подтверждение (валидация) процессов производства, включающее информацию по валидации процесса производства и выбору контрольных параметров и испытаний в процессе производства, и (или) их оценка;

л) требования к качеству вспомогательных веществ (сертификат, спецификация на вспомогательные вещества и их обоснование), в том числе в качестве обоснования предоставляются сведения, подтверждающие возможность применения вспомогательных веществ для производства лекарственного препарата в целях обеспечения стабильности лекарственной формы;

м) аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества вспомогательных веществ, в виде перечня с кратким описанием;

н) документальное подтверждение (валидация) аналитических методик, используемых при осуществлении контроля качества вспомогательных веществ, которое может быть представлено в виде сведений, подтверждающих применимость и достаточность методов контроля качества вспомогательных веществ;

о) информация об использовании вспомогательных веществ человеческого и животного происхождения;

- п) информация об использовании новых вспомогательных веществ;
- р) требования к качеству лекарственного препарата для медицинского применения (сертификат, спецификация на лекарственный препарат и их обоснование);
- с) аналитические методики, используемые при осуществлении контроля качества лекарственного препарата для медицинского применения, которые в том числе могут быть указаны в виде ссылок на фармакопейные статьи или подробного перечня используемых методов контроля качества;
- т) документальное подтверждение (валидация) аналитических методик, используемых при осуществлении контроля качества лекарственного препарата для медицинского применения, в том числе сведения, подтверждающие применимость и достаточность методов контроля качества лекарственного препарата;
- у) результаты анализов серий лекарственного препарата для медицинского применения;
- ф) характеристика примесей;
- х) перечень стандартных образцов, используемых при осуществлении контроля качества лекарственного препарата для медицинского применения;
- ц) данные о стабильности лекарственного препарата для медицинского применения.

<8> Подпункт "е" пункта 2 части 5 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ.

<9> Подпункт "з" пункта 2 части 5 статьи 18 Федерального закона № 61-ФЗ.

5. Раздел фармакологической, токсикологической документации формируется из отчетов о результатах доклинических исследований лекарственного средства для медицинского применения, в том числе из:

- 1) отчета о фармакодинамических исследованиях, в том числе может быть представлено краткое резюме о проведенных фармакодинамических исследованиях в случае, если таких исследований проведено несколько;
- 2) отчета о фармакокинетических исследованиях, в том числе может быть представлено краткое резюме о проведенных фармакокинетических исследованиях в случае, если таких исследований проведено несколько;
- 3) отчета о токсикологических исследованиях, в том числе может быть представлено краткое резюме о проведенных токсикологических исследованиях в случае, если таких исследований проведено несколько.

6. Раздел клинической документации формируется из отчетов о результатах клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения, в том числе из:

- 1) отчетов об исследованиях биодоступности и биоэквивалентности, исследованиях, устанавливающих корреляцию

результатов, полученных в условиях *in vitro* и *in vivo*;

2) отчетов о фармакокинетических исследованиях;

3) отчетов о фармакодинамических исследованиях;

4) отчетов о клинических исследованиях эффективности и безопасности, включая отчеты о результатах клинических исследований лекарственного препарата, не отнесенного к орфанным лекарственным препаратам, проведенных в Российской Федерации, или международных многоцентровых клинических исследований лекарственного препарата, не отнесенного к орфанным лекарственным препаратам, часть из которых проведена в Российской Федерации;

5) отчета о пострегистрационном опыте применения (при наличии).

7. Требования к объему информации, предоставляемой в составе регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения определены приложением № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 июля 2017 г. № 409н.

Приложение № 2
к приказу Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 июля 2017 г. № 409н

Требования
к объему информации, предоставляемой в составе
регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных
препаратов для медицинского применения

1. В отношении лекарственных препаратов, разрешенных для медицинского применения в Российской Федерации более двадцати лет (за исключением биологических лекарственных препаратов), допускается включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения обзора научных работ о результатах доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований данных лекарственных препаратов, в том числе включая опыт их пострегистрационного применения.

2. При государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов для медицинского применения допускается включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований лекарственных средств обзора научных работ о результатах доклинических исследований референтного лекарственного препарата и представление вместо клинических исследований в полном объеме, установленном разделом клинической документации, отчета о

результатах исследований биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата для медицинского применения или отчета о результатах исследований терапевтической эквивалентности^{<1>}. Не требуется представление отчета о результатах исследований биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата для медицинского применения или отчета о результатах исследований терапевтической эквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения, если регистрируются воспроизведенные лекарственные препараты для медицинского применения, которые:

- 1) предназначены для парентерального (подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутриглазного, внутриполостного, внутрисуставного, внутрикоронарного) введения и представляют собой водные растворы;
- 2) представляют собой растворы для перорального применения;
- 3) произведены в форме порошков или лиофилизатов для приготовления растворов;
- 4) являются газами;
- 5) являются ушными или глазными лекарственными препаратами, произведенными в форме водных растворов;
- 6) предназначены для местного применения и приготовлены в форме водных растворов;
- 7) представляют собой водные растворы для использования в форме ингаляций с помощью небулайзера или в качестве назальных спреев, применяемых с помощью сходных устройств.

^{<1>} Пункт 12 статьи 4, часть 10 статьи 18 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 42, ст. 5293; № 49, ст. 6409; 2011, № 50, ст. 7351; 2013, № 48, ст. 6165; 2014, № 52, ст. 7540; 2015, № 10, ст. 1404; 2016, № 27, ст. 4283).

3. Для случаев, указанных в подпунктах 1 - 3, 5 - 7 пункта 2 настоящих требований, воспроизведенный лекарственный препарат для медицинского применения должен содержать такие же вспомогательные вещества в таких же количествах, как и референтный лекарственный препарат. Если составы вспомогательных веществ различаются, заявитель должен представить доказательства того, что используемые в данных концентрациях вспомогательные вещества не влияют на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата для медицинского применения. В случае если заявитель не может представить такие доказательства и (или) не имеет доступа к соответствующим данным, он должен провести соответствующие исследования для доказательства отсутствия влияния разных вспомогательных веществ или вспомогательных устройств на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата для медицинского применения в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

4. При государственной регистрации комбинаций ранее

зарегистрированных лекарственных препаратов для медицинского применения допускается включение в состав раздела фармакологической, токсикологической документации и раздела клинической документации вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований лекарственных средств обзора научных работ о результатах доклинических исследований референтных лекарственных препаратов, входящих в состав комбинации лекарственных препаратов, и об отсутствии их взаимодействия в одной лекарственной форме.

5. В целях экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата, заявитель представляет в электронной форме и на бумажных носителях документы, указанные в подпунктах 1, 2, 5, 6, 10 пункта 3 и пункте 6 порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат для медицинского применения и требований к документам в его составе, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 июля 2017 г. № 409н.

6. При государственной регистрации орфанного лекарственного препарата заявитель представляет информацию, необходимую для формирования раздела клинической документации, в объеме, установленном Министерством здравоохранения Российской Федерации<2>.

<2> Подпункт 5.2.148-3 Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 19 июня 2012 г. № 608 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2012, № 26, ст. 3526; 2013, № 16, ст. 1970; № 20, ст. 2477; № 22, ст. 2812; № 45, ст. 5822; 2014, № 12, ст. 1296; № 26, ст. 3577; № 30, ст. 4307; № 37, ст. 4969; 2015, № 12, ст. 1763; № 23, ст. 3333; 2016, № 9, ст. 1268; № 27, ст. 4497; № 34, ст. 5255; № 49, ст. 6922; 2017, № 7, ст. 1066).

7. При регистрации биологического лекарственного препарата, полученного из крови, плазмы крови человека, в составе регистрационного досье на лекарственный препарат для медицинского применения должны быть представлены дополнительно:

1) в разделе документации административного характера документ, содержащий информацию о субъектах обращения донорской крови и (или) ее компонентов, о том, где была осуществлена донация (крови и (или) плазмы крови), а также данные об инфекционных заболеваниях, передающихся парентеральным путем, информация о субъектах обращения донорской крови и (или) ее компонентов, в отношении которых осуществляется контроль донорской крови и (или) ее компонентов;

2) в разделе химической, фармацевтической и биологической документации:

- а) критерии и способы отбора, транспортирования и хранения донорской крови и (или) ее компонентов;
 - б) результаты исследований отобранных донорской крови и (или) плазмы крови и пулов на наличие возбудителей инфекций, включая информацию об использованных методиках исследований и в случае исследования пулов плазмы крови результаты документального подтверждения (валидации) использованных методик;
 - в) технические характеристики упаковки для отбора донорской крови и (или) плазмы крови, включая информацию об использованных растворах антикоагулянтов.
8. Для лекарственных препаратов для медицинского применения, в отношении которых в результате экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения в качестве орфанного лекарственного препарата, такая возможность признана и в отношении которых проведены клинические исследования, выполненные за пределами Российской Федерации в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и правилами надлежащей клинической практики, допускается включение в состав раздела клинической документации вместо отчета о результатах клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения, проведенных в Российской Федерации, отчета о результатах клинических исследований, выполненных за пределами Российской Федерации.

Приложение № 3
к приказу Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 12 июля 2017 г. № 409н

Порядок
представления документов, из которых формируется
регистрационное досье на лекарственный препарат для
медицинского применения в целях его государственной
регистрации

1. Настоящий порядок устанавливает правила представления юридическим лицом, действующим в собственных интересах или уполномоченным представлять интересы другого юридического лица и заявляющим лекарственный препарат на государственную регистрацию (далее - заявитель), в Министерство здравоохранения Российской Федерации заявления о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения (далее - заявление) и необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения (далее - документы регистрационного досье).
2. Заявление и документы регистрационного досье представляются в электронной форме и на бумажном носителе на русском языке либо с переводом на русский язык, заверенным в установленном порядке*.

3. В случае если документ регистрационного досье имеет несколько листов, они прошиваются, пронумеровываются и на обороте последнего листа документа на месте скрепления заверяются подписью уполномоченного лица с указанием общего количества листов документа. В случае представления заявителем документов регистрационного досье, имеющих несколько листов и заверенных в установленном порядке, данное требование к таким документам не предъявляется.

4. На государственную регистрацию различных лекарственных форм одного и того же лекарственного препарата для медицинского применения заявитель представляет отдельные заявления и документы регистрационного досье на каждую лекарственную форму. В случае одновременного представления на государственную регистрацию одной лекарственной формы с различными дозировкой, концентрацией, объемом заявитель представляет одно заявление о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения и документы регистрационного досье с приложением макетов упаковок на каждую дозировку, каждую концентрацию, каждый объем и каждое количество доз в упаковке.

5. Заявление о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, документы регистрационного досье и иные документы, связанные с процедурой государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, оформляются Департаментом государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации в отдельное дело, которое хранится в федеральном государственном бюджетном учреждении "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

* Основы законодательства Российской Федерации о нотариате от 11 февраля 1993 г. № 4462-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, № 10, ст. 357; Собрание законодательства Российской Федерации, 2003, № 50, ст. 4855; 2004, № 45, ст. 4377; 2005, № 27, ст. 2717; 2007, № 1, ст. 21; № 27, ст. 3213; 2008, № 52, ст. 6236; 2009, № 1, ст. 14, 20; № 29, ст. 3642; 2010, № 28, ст. 3554; 2011, № 49, ст. 7064; № 50, ст. 7347; 2013, № 14, ст. 1651; № 51, ст. 6699; 2014, № 26, ст. 3371; № 30, ст. 4268; 2015, № 1, ст. 10; № 13, ст. 1811; № 29, ст. 4385; 2016, № 1, ст. 11; № 27, ст. 4293); Конвенция, отменяющая требование легализации иностранных официальных документов, заключенная в Гааге 5 октября 1961 года (ратифицирована Российской Федерацией 4 сентября 1991 г., Бюллетень международных договоров, 1993, № 6).
