

УДК 615.07

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460>

Научно-методическая статья | Scientific methodological article



Д.В. Горячев ,
И.В. Лыскова  ,
А.А. Черная ,
Е.Д. Бешлиева 

Рекомендации по формированию досье при регистрации радиофармацевтических лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Лыскова Ирина Викторовна; lysikova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) применяются в современной клинической практике для диагностики и лечения широкого спектра заболеваний, при этом в нормативных актах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) отсутствуют детализированные требования к данному разделу клинической документации регистрационного досье в форме общего технического документа, необходимого для оценки эффективности и безопасности этой группы препаратов.

ЦЕЛЬ. Определение прозрачных принципов формирования клинических разделов регистрационных досье различных типов и видов РФЛП, основанных на изучении положений действующей законодательной базы ЕАЭС, рекомендациях международных регуляторных органов и экспертном опыте.

ОБСУЖДЕНИЕ. Регистрация лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС и приведение регистрационных досье на препараты, зарегистрированные по национальной процедуре, в соответствие с требованиями ЕАЭС с расширением географии (включением стран признания) связаны с необходимостью предоставления полного регистрационного досье, включая модуль 5 «Клинические исследования». РФЛП обладают комплексом специфических свойств, связанных как с природой этих препаратов, так и со сферой их применения в клинической практике. Данные свойства РФЛП должны быть приняты во внимание при формировании стратегии разработки препарата (фармацевтической, доклинической и клинической), надлежащим образом изучены и описаны в документах регистрационного досье. Проведен анализ существующих регламентирующих документов ЕАЭС, а также рекомендаций регуляторных органов: Швейцарского агентства по лекарственным средствам (Swissmedic) и Министерства здравоохранения Канады (Health Canada), содержащих требования к клинической разработке РФЛП. Сформулированы правила формирования досье заявленных на регистрацию РФЛП в зависимости от их типа/вида и предполагаемого клинического применения.

ВЫВОДЫ. Описанные подходы к формированию досье для различных типов/видов РФЛП могут помочь разработчикам и специалистам по регистрации в строгом исполнении регуляторных процедур.

Ключевые слова: Евразийский экономический союз; регистрация лекарственных средств; регистрационное досье; радиофармацевтические лекарственные препараты; эффективность; безопасность; дозиметрия

Для цитирования: Горячев Д.В., Лыскова И.В., Черная А.А., Бешлиева Е.Д. Рекомендации по формированию досье при регистрации радиофармацевтических лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2025;15(4):451–460. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Д.В. Горячев – член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Д.В. Горячев, И.В. Лыскова, А.А. Черная, Е.Д. Бешлиева, 2025

Dmitry V. Goryachev 
Irina V. Lysikova  
Anastasia A. Chernaya 
Elena D. Beshlieva 

Developing Marketing Authorisation Dossier of a Radiopharmaceutical: The EAEU Procedure

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

 Irina V. Lysikova; lysikova@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Radiopharmaceuticals (radiopharmaceutical medicinal products) are used in clinical practice to diagnose and treat a wide range of diseases. However, regulatory acts of the Eurasian Economic Union give no detailed requirements for a section dedicated to clinical documentation in the authorisation dossier currently developed as Common Technical Document (CTD) used to assess safety and effectiveness of this drug category.

AIM. This study aimed to identify transparent principles used to draft clinical modules of authorisation dossiers for various types of radiopharmaceuticals based on analysed provisions of the current EAEU legislation, recommendations by international regulatory authorities, and the expertise.

DISCUSSION. Drug authorisation in the EAEU and adjusting national authorisation dossiers with the broader EAEU requirements (including new countries of recognition) requires a full dataset on clinical studies of radiopharmaceuticals. Radiopharmaceuticals have a whole range of specific traits, both due to the nature of these products and their clinical use. Specific traits of radiopharmaceuticals shall be thoroughly studied and described in the dossier documents. This study analysed the current EAEU regulatory documents and recommendations given by: Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic) and Canada Ministry of Health (Health Canada). The authors developed possible scenarios of submitting full dossiers required for a radiopharmaceutical, according to their type / kind and clinical use.

CONCLUSIONS. The methods described to develop dossiers for various types / kinds of radiopharmaceuticals will help drug developers and regulatory affairs managers fully comply with the authorisation procedures.

Keywords: Eurasian Economic Union, registration of medicines; registration of medicinal products; authorisation dossier; radiopharmaceuticals; effectiveness; safety; dosimetry

For citation: Goryachev D.V., Lysikova I.V., Chernaya A.A., Beshlieva E.D. Developing marketing authorisation dossier of a radiopharmaceutical: The EAEU procedure. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):451–460. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-25-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 124022300127-0).

Disclosure. Dmitry V. Goryachev has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Требования к составу регистрационного досье в формате общего технического документа (ОТД) лекарственных препаратов (ЛП), регистрируемых в Российской Федерации, с 2021 г. регулируются Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств Евразийского экономического союза (ЕАЭС)¹ (далее – Правила ЕАЭС). Правила ЕАЭС содержат специальные требования к документам регистрационного досье радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП): в разделе 13 части III

Приложения № 1 представлены исчерпывающие требования к минимальному необходимому наполнению модуля 3 («Качество»). При этом Правила ЕАЭС содержат лишь базовые положения в отношении наполнения модулей 4 («Доклинические исследования» (ДКИ)) и 5 («Клинические исследования» (КИ)) и не содержат рекомендаций по выбору программ доклинической и клинической разработки для разных типов РФЛП, которые необходимы для регистрации, что вызывает очевидные затруднения у разработчиков и специалистов

¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

по регистрации. Данные требования также отсутствуют в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в соответствии с которым проходила регистрация РФЛП на территории Российской Федерации начиная с 2010 г. Таким образом, при приведении регистрационного досье зарегистрированных по национальной процедуре РФЛП в соответствии с Правилами ЕАЭС с одновременным заявлением стран признания заявителям может потребоваться обновление раздела клинической документации регистрационного досье.

Объем представляемых в модулях 4 и 5 регистрационного досье доклинических и клинических данных напрямую зависит от степени изученности действующего вещества и предполагаемого клинического применения РФЛП. Представленная в статье информация относится как к диагностическим, так и к терапевтическим РФЛП, за исключением специально оговоренных случаев. С точки зрения регуляторных органов к РФЛП применимы как общие требования для различных групп ЛП, так и частные рекомендации, учитывающие уникальные свойства этой группы ЛП [1].

Таким образом, для подготовки досье, отвечающего современным требованиям, и последующего успешного прохождения процедуры регистрации выбор типа заявления должен быть сделан уже на первоначальном этапе разработки препарата. Заявитель должен четко обосновать тип заявления, помня о «принципе скепсиса», требующем подтверждения представляемых утверждений и их критического анализа. На определение типа заявления оказывают влияние тип и вид препарата. Согласно Правилам ЕАЭС указанный в заявлении тип препарата может совпадать с его видом. Поэтому для определения типа заявления дополнительно рекомендуется обосновывать вид препарата с учетом его классификации по природе происхождения действующих веществ, входящих в его состав [2]. Заявляемые на государственную регистрацию РФЛП могут быть отнесены к оригинальным, воспроизведенным, биоаналогичным ЛП и к препаратам с хорошо изученным медицинским применением.

Цель работы – определение прозрачных принципов формирования клинических разделов регистрационных досье различных типов

и видов РФЛП, основанных на изучении положений действующей законодательной базы ЕАЭС, рекомендациях международных регуляторных органов и экспертном опыте.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Раздел клинической документации регистрационных досье оригинальных радиофармацевтических лекарственных препаратов

Оригинальный ЛП – это препарат с новым действующим веществом (например, новые радиоизотопы, новые синтетические пептиды, новые комбинации лигандов и нуклидов, биотехнологические РФЛП), программа разработки которого на момент подачи заявки на государственную регистрацию содержит результаты полных собственных ДКИ и КИ, подтверждающих его качество, безопасность и эффективность² и выполненных в соответствии с установленной этапностью³.

В некоторых случаях допустимо представление неполного досье оригинального препарата. Поэтому важно учитывать статус препарата, в отношении которого может быть запрошена регистрация с установлением пострегистрационных мер согласно положениям ч. VII Правил ЕАЭС. В Приложениях 25 и 26 Правил ЕАЭС четко определены критерии и требования при регистрации ЛП с учетом применения процедуры «в исключительных случаях» или «условной регистрации» (для которых также применима процедура ускоренной экспертизы).

Представляемые клинические данные должны быть получены в исследованиях, проведенных в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики⁴. Обзор клинических данных (раздел 2.5 модуля 2) должен содержать критический анализ сведений, включенных в резюме клинических данных (раздел 2.7 модуля 2) и модуль 5. Необходимо представить критическую оценку соотношения «польза–риск», а также диагностической/терапевтической ценности препарата по сравнению с существующими альтернативными диагностическими или терапевтическими средствами («золотой стандарт» или стандартное лечение).

Диагностические РФЛП (дРФЛП). Для подтверждения характеристик диагностических РФЛП

² Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³ Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 11 «О Руководстве по общим вопросам клинических исследований».

⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

первостепенное значение имеет валидация (чувствительность, специфичность и т.д.) в сравнении с признанным методом диагностики («золотым стандартом»). Все факторы (например, сопутствующая терапия), которые могут повлиять на результаты диагностики, должны быть указаны в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП). Особое внимание уделяется условиям валидационных исследований, направленных на оценку метода диагностики (условия и качество визуализации, чувствительность и специфичность диагностики, целевые значения и вариабельность функциональных исследований, интерпретация результатов, необходимый опыт пользователя и т.д.)⁵. В случае дРФЛП, предназначенных для проведения визуализационных исследований, требуется представление изображений, полученных с использованием заявленного к регистрации препарата и метода сравнения (стандартного метода).

Методики и оборудование, используемые для визуализации, а также обезличенные данные пациентов должны быть подробно описаны и статистически проанализированы. Необходима критическая оценка с обсуждением результатов, обычно в сравнении с «золотым стандартом», с акцентом на валидность, чувствительность и специфичность. В отношении дРФЛП, предназначенных для специфической диагностики определенных заболеваний, оцениваются чувствительность и специфичность по сравнению с признанным эталонным методом (по возможности с «золотым стандартом», если таковой имеется) и обоснованность диагноза. В случае если дРФЛП предназначен для выполнения функциональных, физиологических, биохимических тестов, исследований или процедур, предоставляются подробные сведения о нормальных значениях показателей, вариабельности и интерпретации результатов.

Терапевтические РФЛП (тРФЛП). В отношении тРФЛП ключевыми параметрами являются дозиметрия, химическая и радиационная токсичность. Необходимо изучить возможность взаимодействия тРФЛП с другими лекарственными средствами, а также влияние радиационной дозы на органную токсичность (при монотерапии или в комбинации с другими ЛП, например цитотоксическими препаратами). Для биотехнологических препаратов (например, антител, белков, пептидов и препаратов крови

в качестве веществ-носителей) должна быть дополнительно исследована иммуногенность. Перед началом лечения тРФЛП обычно требуется визуализация зоны интереса, чтобы верифицировать диагноз, оценить распространенность процесса и характеристики поглощения (оценка дозиметрии). Методики такой визуализации должны быть валидированы и подробно описаны в ОХЛП. Необходимо предоставить соответствующие изображения, а также их критическую оценку, обычно по сравнению с «золотым стандартом», с акцентом на правильность, точность, достоверность, чувствительность и специфичность. Терапевтическая эффективность должна быть продемонстрирована на основании рандомизированных КИ. В случае выбора открытого дизайна рекомендуется предоставление независимой централизованной оценки в слепом режиме объективных параметров. Число включенных в исследование пациентов должно обеспечивать достаточную статистическую мощность, и соответствующим образом адаптированная статистическая гипотеза должна быть использована в случае выбора дизайна терапевтической эквивалентности или не меньшей эффективности.

Общие требования/рекомендации для новых дРФЛП и тРФЛП. Для подтверждения характеристик первичной фармакодинамики (ФД) представляются результаты КИ фазы I, в которых приводятся данные по фармакокинетики (ФК), первоначальной оценке безопасности предполагаемой массовой и радиационной дозы, а также биораспределения препарата. Если РФЛП предназначен для воздействия на специфические рецепторы, метаболические процессы, ткани или органы с высоким сродством к изучаемой молекуле, в данный этап клинической разработки включается изучение фармакодинамических свойств⁶. В отношении вторичной ФД представляются доказательства того, что ФК, ФД и зависимость «экспозиция–ответ» обосновывают выбор дозы, включая, где применимо, дозу лиганда; утверждение об отсутствии фармакологического эффекта (для дРФЛП, как правило, по массе или активности для предлагаемых доз, для тРФЛП – у лиганда или по отсутствию нежелательного профиля ЛП). В отношении фармакологических свойств представляются данные КИ фазы II, обосновывающие режим дозирования, заявленный как клинически значимый и изученный в последующих опорных/подтверждающих

⁵ Swissmedic. Authorization radiopharmaceutical. Guidance document. ZL000_00_034 v2.1 24.05.2023.

⁶ Health Canada. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Guidance document. July 2019.

исследованиях. Для подтверждения ФК характеристик исследуемого препарата представляется информация:

- о биоаналитических методиках и валидации методик, используемых для оценки концентраций лигандов или других компонентов (например, молекул линкеров) РФЛП в биологических жидкостях и тканях;
- о методиках, используемых для оценки количественных характеристик излучения;
- данные исследований биораспределения у человека и моделирования внутренней дозиметрии, позволяющие оценить поглощенную дозу радиации в организме в целом и в критических органах.

При описании характеристик биораспределения обсуждаются использованные допущения и методология, включая все источники данных, с подробным описанием моделей для расчетов в дозиметрии, поддерживающих предлагаемые режимы дозирования. Следует представить анализ предполагаемых изменений в дозиметрии, обусловленных наличием заболевания (например, нарушение функции почек, приводящее к снижению почечной экскреции, или нарушение функции печени, приводящее к изменению гепатобилиарного клиренса, или другие изменения в компенсаторных путях элиминации). В целях обоснования заявки на разрешение применения РФЛП у таких пациентов (например, при почечной недостаточности) может потребоваться его изучение непосредственно в конкретных популяциях пациентов.

В регистрационном досье должно быть представлено табличное резюме всех соответствующих физических и биологических параметров, использованных при расчете дозы для каждого органа, в том числе органов-мишеней и критических органов. Примеры таких параметров: фракционное поглощение введенной активности в каждом органе, биологический период полувыведения в каждом органе, вклад в поглощенную дозу основного радионуклида и всех соответствующих радиохимических и радионуклидных примесей. Эти данные, как правило, должны отражать значения для среднестатистического взрослого человека после введения рекомендованной дозы (активности) РФЛП. Необходимо представление рабочих определений и соответствующих единиц выражения при описании терминологии, указании значений или единиц измерения, например при представлении данных

об эквивалентной дозе по сравнению с эффективной дозой⁷.

Дозиметрия. Оценки поглощенной дозы радиации, полученные на основе данных КИ, затем используются для обоснования и подтверждения профиля безопасности и эффективности, характеризующего условия клинического применения РФЛП. Если достаточные оригинальные данные недоступны, вышеуказанные требования могут быть выполнены другими способами, например, с помощью анализа внешних данных, однако обоснованность такого подхода должна оцениваться в каждом случае отдельно. В отношении предоставления оценки дозиметрии излучения у человека рекомендуется использовать схему Комитета по медицинской внутренней радиационной дозе (Medical Internal Radiation Dose, MIRD) [3] для оценки поглощенной дозы (то есть концентрации энергии, депонированной в ткани или органе) в каждом органе или ткани, а также:

- обратиться к руководству Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ/ICRP)⁸ по схеме MIRD для расчета дозиметрии;
- использовать последние доступные данные о тканевых весовых коэффициентах, весовых коэффициентах излучения и данные о ядерном распаде в соответствии с ICRP;
- рассмотреть возможность использования референтных фантомов для расчета дозиметрии в соответствии с рекомендациями ICRP [4];
- изучить возможность использования моделей и программного обеспечения, включающих последние изменения ICRP, например последнюю версию программы OLINDA/EXM.

Следует также представить данные о максимальной и минимальной рекомендуемой дозе/активности, включая случаи, когда доза индивидуализирована по площади поверхности тела или по массе тела. В отношении биораспределения и подтверждающих данных для оценки поглощенной дозы излучения следует представить:

- все источники данных из исследований биораспределения у животных, использованные для расчета оценки поглощенной дозы излучения;
- описание моделей, использованных в расчетах оценки поглощенной дозы излучения;
- анализ всех допущений, использованных при расчете дозы.

⁷ Health Canada. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Guidance document. July 2019.

⁸ <https://www.icrp.org/>

В отношении оценки поглощенной дозы радиации на животных моделях следует представить:

- резюме оценки поглощенной дозы;
- исходные данные (параметры, допущения, модели и т.д.), использованные для расчета оценки поглощенной дозы;
- оценку поглощенных доз, рассчитанную на основе данных о биораспределении РФЛП;
- оценку эквивалентной дозы, или эффективной дозы, или обеих доз на единицу введенной активности (мЗв/МБк и мбэр/мКи) для каждого фантома.

В отношении характеристики дозиметрии излучения следует представить резюме оценки дозы и подтверждающие данные (параметры, допущения, модели и др.), использованные для расчета окончательной оценки дозы. В общем случае должны быть представлены данные, демонстрирующие, что клиническая эффективная доза — это наименьшая поглощенная доза излучения, обеспечивающая, в случае дРФЛП, наибольшую диагностическую эффективность или, в случае тРФЛП, желаемый терапевтический эффект (то есть принцип ALARA, «настолько мало, насколько возможно» / «разумно достижимый низкий уровень»)⁹.

Формат представления данных по дозиметрии.

Поглощенные дозы следует представлять:

- в формате ICRP;
- в виде табличного резюме (где это применимо) оценки кумулятивной поглощенной органами дозы излучения основного изотопа радиофармацевтического препарата, а также радионуклидных и радиохимических примесей, которые могут присутствовать в конечной лекарственной форме, выраженных в мГр/МБк и мрад/мКи на единицу введенной активности.

Данные следует представлять с использованием:

- эквивалентной дозы;
- эффективной дозы на единицу введенной активности (мЗв/МБк и мбэр/мКи).

При представлении данных по оценке дозы (табл. 1) следует указать:

- модель и метод, использованные для расчета;
- полученные в КИ данные, использованные в расчетах (в то время как результаты, полученные на животных, должны быть включены в состав модуля 4);
- обсуждение результатов влияния патофизиологических изменений, вызванных процессами заболевания, например, органов, имеющих решающее значение для метаболизма или выведения РФЛП;
- необходимо представление любой дополнительной информации, относящейся к окончательным оценкам дозы, представленным в таблице, например применялась или не применялась блокада щитовидной железы.

В случае РФЛП, предназначенных для применения в педиатрии, оценки дозы облучения должны быть представлены для стандартных антропоморфных фантомов в соответствии с ICRP, т.е. для 15-летнего, 10-летнего, 5-летнего, годовалого, новорожденного ребенка [4]. Если табличные данные приводятся из ICRP, на это должно быть указано с приведением ссылки.

Исследования эффективности и безопасности.

В отчете опорных исследований заявитель должен предоставить данные, свидетельствующие об эффективности препарата и его клинической пользе. В случае дРФЛП должны быть представлены результаты, демонстрирующие, что препарат предоставляет точную и достоверную информацию о клиническом заболевании или состоянии, а тРФЛП должны оцениваться так же, как и другие терапевтические препараты. В отношении показаний

Таблица 1. Образец таблицы для представления данных по оценке дозы

Table 1. Sample table for the presentation of final dose estimate data

Орган <i>Organ</i>	Поглощенная доза на единицу введенной активности (мГр/МБк) <i>Absorbed dose per unit of administered activity (mGy/MBq)</i>	Поглощенная доза на единицу введенной активности (мрад/мКи) <i>Absorbed dose per unit administered activity (rad/mCi)</i>
–	–	–
–	–	–
Эффективная доза (мЗв/МБк)(мбэр/мКи) <i>Effective Dose (mSv/MBq)(rem/mCi)</i>	–	–

⁹ Health Canada. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Guidance document. July 2019.

и предполагаемого клинического использования заявитель должен представить доказательства того, что проведенные опорные КИ обосновывают заявленные показания и режим дозирования.

Дополнительные клинические исследования и данные. При наличии представляются следующие сведения:

- результаты, полученные в особых группах, например в гериатрических и педиатрических популяциях, у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью;
- результаты исследований, в которых изучались показания к применению, не заявленные к регистрации, но которые могут предоставить данные о безопасности;
- результаты связующих исследований, когда в ходе клинической разработки были внесены изменения в состав препарата.

Могут быть представлены дополнительные опубликованные данные относительно эффективности и безопасности, например:

- данные из литературы, которые были рассмотрены и оценены с использованием систематического или метааналитического подходов;
- данные из оригинальных статей, опубликованных в рецензируемых журналах и полученные из разных лабораторий, исследовательских или академических центров, то есть данные, которые являются достоверными. Вышеуказанная информация должна дополнять основной результат, полученный в подтверждающем КИ для заявки на регистрацию, и представлять интересующие сведения, обусловленные наличием действующего вещества или лиганда, поскольку такие данные обычно не связаны с конкретной разрабатываемой лекарственной формой и с определенным составом. Так как различия в производстве между конкретным РФЛП и опубликованными данными могут повлиять на качество (например, на профиль примесей лиганда, радионуклидную и радиохимическую чистоту РФЛП) или конечные спецификации ЛП, опубликованные сведения обычно являются вспомогательными и дополняют представленные в досье собственные данные.

Раздел клинической документации регистрационных досье воспроизведенных радиофармацевтических лекарственных препаратов

В случае если тип РФЛП соответствует воспроизведенному ЛП, реализуют сокращенные программы ДКИ и КИ. Проведение собственных ДКИ обычно не требуется, достаточно предоставления обзора данных литературы в разделе 2.4 модуля 2 регистрационного досье¹⁰. Необходимо предоставление обоснования фармацевтической эквивалентности ранее зарегистрированному препарату и сокращенного пакета клинических данных, в том числе обоснование отказа от проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*¹¹ (на основании предшествующей информации о референтном препарате¹²). Заявитель должен доказать выбранную стратегию разработки и, при необходимости, привести приемлемые обоснования для отказа от определенных исследований или замены оригинальных исследований данными из литературных источников (раздел 1.8.2 модуля 1 регистрационного досье в формате ОТД). Если результаты каких-либо исследований представлены только в форме публикаций, следует уточнить, достаточно ли они качественные для возможности проведения всестороннего анализа наиболее критических данных [2].

Дозиметрия. В досье следует представить:

- оценку поглощенной дозы излучения из последней версии утвержденной ОХЛП на референтный препарат или, в качестве альтернативы, последние дозиметрические данные (например, из общедоступного стандарта, такого как ICRP), обоснование обновленных дозиметрических данных и ссылки на актуальные дозиметрические данные;
- обоснование различий в содержании ОХЛП между заявленным на регистрацию воспроизведенным и референтным РФЛП, которое должно быть включено в проект ОХЛП для воспроизведенного препарата.

Исследования эффективности и безопасности.

Для регистрации воспроизведенных препаратов дополнительные/собственные клинические данные, как правило, не требуются, однако они могут быть представлены для подтверждения эквивалентности референтному препарату,

¹⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

¹² Health Canada. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Guidance document. July 2019.

а также для подтверждения эффективности и безопасности. При наличии у заявителя результатов собственных КИ следует представить наряду с физико-химической сопоставимостью либо одно, либо оба следующих исследования:

- КИ, поддерживающее или подтверждающее заявление об эквивалентности;
- КИ, доказывающее эффективность и безопасность, например данные о фактическом применении тРФЛП.

В некоторых случаях для установления или подтверждения эквивалентности могут потребоваться дополнительные данные, в том числе:

- информация, характеризующая обоснованность представленных доказательств, например данные, демонстрирующие эквивалентность и оценку применения ЛП;
- данные о фактическом применении, например препарат-специфичные данные о безопасности или поддерживающие данные об эффективности;
- подробный обзор литературы по ЛП на основании оценки референтного препарата.

Раздел клинической документации регистрационных досье биоаналогичных радиофармацевтических лекарственных препаратов

Если РФЛП представляет собой комплексное соединение, состоящее из радионуклида, соединенного с применяемой в клинической практике известной биомолекулой, то он может соответствовать определению биоаналога. В этом случае при регистрации требуется предоставление данных сравнительных исследований с референтным биологическим ЛП с обоснованием объема проведенных сравнительных ДКИ и (или) КИ исходя из требований Правил проведения исследований биологических лекарственных средств в рамках Правил ЕАЭС¹³. При этом качество, безопасность, эффективность и иммуногенность биоаналогичного ЛП на производственной, доклинической и клинической стадиях его разработки должны сравниваться с одним и тем же референтным биологическим ЛП.

Также при возможности сопоставления биоаналогичного РФЛП без радионуклида с оригинальным РФЛП требуется сравнительная оценка его ФК и ФД характеристик как минимум при однократном введении. Такая сравнительная оценка проводится в том случае, если в оригинальном препарате радионуклид вводится в состав непосредственно перед применением

и характеристики его «холодной» части были оценены в отдельных КИ оригинального ЛП.

В отношении поглощенной дозы радиации следует представить:

- оценку поглощенной дозы излучения из последней версии утвержденной ОХЛП на референтный препарат; или в качестве альтернативы заявитель должен представить новые актуальные дозиметрические данные (например, из общедоступного стандарта, такого как ICRP), обоснование обновленных дозиметрических данных и ссылки на новые дозиметрические данные;
- обоснование различий в содержании ОХЛП между данным ЛП и референтным препаратом, которое должно быть включено в проект ОХЛП для воспроизведенного препарата.

Исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности. Для подтверждения биоаналогичности референтному препарату как по ФК параметрам, так и с точки зрения безопасности, эффективности и иммуногенности должны быть использованы клинические данные.

Заявителю следует представить, наряду с физико-химической и специфической сопоставимостью, либо одно, либо оба следующих исследования:

- КИ, поддерживающее или подтверждающее заявления о биоаналогичности по ФК параметрам;
- КИ, доказывающее биоаналогичность по параметрам эффективности и безопасности, включая иммуногенность.

Проведение только одного исследования может быть оправдано в отношении дРФЛП, вводимого однократно, в этом случае картина эквивалентного распределения в сравнении с оригинальным дРФЛП может служить подтверждением эквивалентности ФК характеристик и эквивалентной диагностической ценности. Следует учитывать ограничение по максимальной вводимой дозе, так как в идеале может применяться перекрестный дизайн, в котором один и тот же пациент будет получать как изучаемый, так и референтный препараты.

При предусмотренном для референтного тРФЛП многократном введении требуется доказательство эквивалентного распределения в первом исследовании и подтверждение терапевтической эквивалентности по суррогатным конечным точкам эквивалентной эффективности, например по частоте объективного ответа.

¹³ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Раздел клинической документации регистрационных досье радиофармацевтических лекарственных препаратов с хорошо изученным медицинским применением

ЛП с хорошо изученным медицинским применением — это препарат, действующее вещество которого хорошо изучено в ходе медицинского применения, при этом признаны его эффективность и приемлемая степень безопасности, подтвержденные подробными опубликованными данными о пострегистрационных (или) эпидемиологических исследованиях, и прошло не менее 10 лет с даты первого систематического и документированного применения действующего вещества (действующих веществ) данного ЛП не менее чем в 3 государствах — членах ЕАЭС¹⁴.

Для РФЛП с хорошо изученным медицинским применением в разделах 1.8.2.5, 2.4–2.7 и модулях 4 и 5 регистрационного досье достаточно предоставления обоснования выбора типа препарата на основании данных литературы и копии библиографических источников соответственно¹⁵. Требования к документам регистрационного досье ЛП с хорошо изученным медицинским применением изложены в Правилах ЕАЭС. Следует обратить внимание разработчиков, что по своему содержанию досье должно быть столь же полным, как и регистрационное досье оригинального препарата, то есть на основании литературных источников, копии которых должны быть представлены в модулях 4 и 5 досье, следует описать все аспекты ФД, ФК, обосновать имеющиеся показания к применению, режим дозирования, безопасность и эффективность во всех заявляемых группах пациентов.

Общие требования к досье

При регистрации ЛП информация о ДКИ и КИ, как проведенных разработчиком препарата в рамках программы клинической разработки, так и полученных из рецензируемых научных статей, предоставляется как составная часть регистрационного досье (ОТД). Регистрационное досье формируется в электронном виде, состоит из 5 модулей, при этом модуль 1 специфичен для каждого государства-члена, а модули 2–5 являются общими для всех государств-членов. Требования к документам, входящим в состав регистрационного досье, приведены в Приложении № 1 к Правилам. В Правила включены все необходимые требования и инструменты для реализации единого подхода к подготовке электронных версий модулей 1–5, для проведения экспертизы, по результатам

которой оформляется экспертный отчет по безопасности, эффективности и качеству ЛП.

Согласно общим требованиям, информация о ДКИ и КИ ЛП должна быть размещена в модуле 2 «Резюме ОТД», модуле 4 «Доклинические исследования» и модуле 5 «Клинические исследования». Разделы 2.4 и 2.5 модуля 2 содержат обзор доклинических данных и обзор клинических данных (включая сведения из научной литературы), разделы 2.6 и 2.7 модуля 2 — резюме ДКИ и резюме КИ (результаты собственных ДКИ и КИ) в текстовом и табличном форматах. В модуле 4 располагают отчеты о ДКИ, в модуле 5 — отчеты о КИ. Копии библиографических источников и данных, на которых основаны подготовленные специалистом обзоры в разделах 2.4 и 2.5 модуля 2 регистрационного досье, необходимо размещать в модулях 4 и 5.

Правилами надлежащей лабораторной практики ЕАЭС¹⁶ установлены требования к заключительному отчету о проведенном исследовании безопасности ЛП. Заключительный отчет исследования необходимо составлять в форме детализированного документа (научного отчета), устанавливающего цель и задачи исследования, описывающего использованные материалы и методы, обобщающего полученные данные и представляющие их анализ, а также сделанные выводы. Руководитель исследования подписывает отчет и проставляет дату, удостоверяя принятие на себя ответственности за достоверность сведений, только после того, как убедится в том, что заключительный отчет дает полное, достоверное и точное представление об исследовании и его результатах. Следует указать степень соответствия исследования Правилам надлежащей лабораторной практики. Для каждого исследования готовится заключительный отчет. При проведении краткосрочных исследований следует подготовить стандартизованный заключительный отчет со специальным приложением об особенностях исследования. При проведении долгосрочных исследований следует предусмотреть подготовку промежуточных отчетов.

При подготовке отчетов по проведенным КИ необходимо руководствоваться положениями Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС¹⁷, в которых указано, что требования к структуре и содержанию отчета о КИ являются общими и подходят для описания результатов исследования любого терапевтического, профилактического или диагностического ЛП, проведенного с участием пациентов или здоровых

¹⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 (ред. от 22.01.2025) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁵ Там же.

¹⁶ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

¹⁷ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

добровольцев. Клиническое и статистическое описание результатов исследования, представление и анализ данных, полученных в ходе проведения исследования, выполняются в виде единого отчета, включающего таблицы и рисунки в основном тексте или в конце текста отчета. При этом следует учитывать требования других документов, регламентирующих проведение КИ и представление полученных результатов.

Что касается документов модуля 1, то здесь необходимо остановиться на ОХЛП и листке-вкладыше, для которых разработаны специфические требования, обусловленные принадлежностью к РФЛП. Шаблон ОХЛП (представлен в *Приложении № 1*, опубликовано на сайте журнала¹⁸) составлен с целью обеспечения заявителей и регуляторных органов рекомендациями в отношении того, какие сведения следует включать в ОХЛП для РФЛП, и его следует рассматривать совместно с положениями Требований к инструкции по медицинскому применению ЛП и общей характеристике ЛП для медицинского применения¹⁹.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Горячев ДВ, Лыскова ИВ, Черная АА, Кушнир ДД. Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):105–20. Goryachev DV, Lysikova IV, Chernaya AA, Kushnir DD. Planning a clinical development programme for radiopharmaceuticals: an analysis of international guidelines and expertise. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):105–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120>
2. Рычихина ЕМ, Ткаченко ОГ, Косенко ВВ. Рекомендации для специалистов по регистрации лекарственных препаратов в целях оптимизации работ по процедурам ЕАЭС. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(2–1):345–60.

Дополнительная информация. Приложение 1 размещено на сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.В. Лыскова, А.А. Черная – сбор и систематизация руководящих документов, формулировка выводов; Д.В. Горячев, И.В. Лыскова – идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Е.Д. Бешлиева – разработка и дизайн шаблона ОХЛП РФЛП.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук / **Dmitry V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8583-2372>

Лыскова Ирина Викторовна, канд. мед. наук / **Irina V. Lysikova**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7032-5957>

Черная Анастасия Андреевна / **Anastasia A. Chernaya**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5074-9445>

Бешлиева Елена Джамаловна / **Elena D. Beshlieva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5234-786X>

Поступила 29.05.2025

После доработки 14.07.2025

Принята к публикации 07.08.2025

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При формировании регистрационного досье как составной части жизненного цикла РФЛП разработчику необходимо придерживаться не только требований законодательства ЕАЭС, но и специфических для РФЛП международных стандартов, таких как данные ICRP и MIRD. Следует учитывать, что в случае соответствия конкретного РФЛП типу воспроизведенного, биоаналогичного или ЛП с хорошо изученным медицинским применением необходимым объем собственных клинических данных значительно сокращается.

Существующие неопределенности допускают со стороны разработчика предложения научно обоснованных альтернатив для предлагаемых вариантов программ. Для успешного прохождения регуляторных процедур заявителю требуется высокая степень внимания к требованиям по оформлению регистрационного досье ЛП и неукоснительное исполнение положений законодательства в области регистрации лекарственных средств.

Rychikhina EM, Tkachenko OG, Kosenko VV. Recommendations on the EAEU marketing authorisation procedures to optimise the performance of regulatory affairs specialists. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(2–1):345–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-544>

3. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry – standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. 2009;50(3):477–84. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.056036>

4. Menzel HG, Clement C, DeLuca P. ICRP Publication 110. Realistic reference phantoms: an ICRP/ICRU joint effort. A report of adult reference computational phantoms. *Ann ICRP*. 2009;39(2):1–164. <https://doi.org/10.1016/j.icrp.2009.09.001>

Additional information. Appendice 1 is published on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460-annex>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows: Irina V. Lysikova, Anastasia A. Chernaya collected and systematised regulatory documents, and worded conclusions. Dmitry V. Goryachev, Irina V. Lysikova conceived the idea, planned research, managed all the aspects, and approved final version for publication. Elena D. Beshlieva developed the template and designed Summary of product characteristics for radiopharmaceuticals.

¹⁸ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460-annex>

¹⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения».