ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57647— 2017

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Фармакогеномика. Биомаркеры

**(ICH E16:2011,
Biomarkers related to drug or biotechnology product development: Context, structure and format of qualification submissions,
IDT)**

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первым МГМУ имени И.М. Сеченова) на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 8 сентября 2017 г. № 1042-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному документу ICH E16:2011 «Изучение биомаркеров, используемых при разработке химико-фармацевтических и биотехнологических лекарственных средств, и представление данных о них в регуляторный орган» (ICH E16:2011 «Biomarkers related to drug or biotechnology product development: Context, structure and format of qualification submissions», IDT) Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для медицинского применения (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)[1)].

Наименование настоящего стандарта изменено по отношению к наименованию международного документа для приведения в соответствие с ГОСТ Р 1.5—2012 (пункт 3.5)

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

6 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Июль 2019 г.

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

1) С 25 октября 2015 года переименована в Международный совет по гармонизации.

© Стандартинформ, оформление, 2017, 2019

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Общие принципы 1
3 Структура заявления на квалификацию биомаркеров 2
3.1 Раздел 1 Региональная административная информация. 3
3.2 Раздел 2 Резюме 3
3.3 Раздел 3 Качество 6
3.4 Разделы 4 (Доклиническая информация) и 5 (Клиническая информация). 6

Введение

Использование биомаркеров потенциально может облегчить доступ к более безопасным и более эффективным лекарственным препаратам и биотехнологическим препаратам, послужить ориентиром для выбора дозы и улучшить соотношение «риск-польза». Данное руководство основывается на опыте, полученном в ходе подачи заявлений на регистрацию лекарственных средств, в которых содержалась информация о биомаркерах, в различных регионах ICH. Упомянутые заявки представляли собой либо отдельные квалификационные заявки на биомаркеры, либо являлись компонентом регуляторного процесса экспертизы заявки на регистрацию, относящимся к регистрируемому препарату (заявление на регистрацию нового лекарственного препарата в ЕС и США/биотехнологического препарата). Использование единого формата представления данных о биомаркерах, принятого в регионах ICH, будет способствовать экспортоориентированному развитию российской фармацевтической отрасли.

В настоящем стандарте описываются рекомендации относительно содержания, структуры и формата представления данных в заявлении на квалификацию геномных биомаркеров (как определено в ICH E15[2)]). Квалификация представляет собой заключение, которое в рамках указанного контекста использования подтверждает, что результаты испытания с использованием биомаркера надежно отражают биологический процесс, ответ или событие, и обосновывает использование биомаркера в процессе разработки лекарственного или биотехнологического препарата, начиная с этапа открытия молекулы и вплоть до послерегистрационного мониторинга. Представление данных на квалификацию биомаркера в виде отдельного заявления в регуляторные органы проводится в том случае, если биомаркер напрямую или опосредованно помогает принять регуляторные решения. Целью настоящего стандарта является представление гармонизированной рекомендованной структуры для заявлений на квалификацию биомаркеров в регуляторные органы регионов ICH, что облегчит диалог с регуляторными органами и между ними. Также предлагаемый формат и содержание документации применим к данным о биомаркерах, включаемых в регистрационное досье конкретных лекарственных препаратов. Квалификация биомаркеров может производиться на любом этапе разработки лекарственного или биотехнологического препаратов, начиная с этапа открытия молекулы и вплоть до этапа послерегистрационного мониторинга. Для тех случаев, когда это уместно, в данном документе приведены общие рекомендации по включению данных по квалификации биомаркеров в регистрационное досье в формате Общего Технического Документа (ОТД) для регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения.

Настоящий стандарт идентичен международному документу ICH E16 по изучению биомаркеров, используемых при разработке химико-фармацевтических и биотехнологических лекарственных средств, и представлению данных о них в регуляторный орган (ICH E16 Biomarkers related to drug or biotechnology product development: Context, structure and format of qualification submissions) Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для медицинского применения (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH).

[2)] В ICH E15 приведено следующее определение геномного биомаркера: «измеряемая характеристика ДНК и/или РНК, которая является индикатором нормальных биологических процессов, патологических процессов, и/или терапевтических, или иных вмешательств».

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Фармакогеномика. Биомаркеры

Medicines for medical applications. Pharmacogenomics. Biomarkers

Дата введения — 2018—07—01

1 Область применения

Областью применения настоящего стандарта является содержание, структура и формат документации заявления на квалификацию клинических и неклинических геномных биомаркеров, связанных с разработкой лекарственных или биотехнологических препаратов, в том числе методы трансляционной медицины, фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и вопросы безопасности. Заявление на квалификацию может включать в себя данные и утверждения, относящиеся к одному биомаркеру, или к нескольким биомаркерам, используемым в качестве классификаторов. Несмотря на то, что в настоящем стандарте непосредственно не затрагиваются негеномные биомаркеры, принципы, описанные в данном документе, применимы к различным категориям биомаркеров (например, геномным, протеомным, визуализационным), а также могут быть использованы в рамках иных видов квалификации, связанных с разработкой химико-фармацевтических или биотехнологических лекарственных препаратов. Также возможно представление заявления на квалификацию для комбинации биомаркеров (например, геномных и негеномных). Если не указано иное, в дальнейшем в тексте документа будет использоваться обобщающий термин «биомаркер».

Стандарт также распространяется на представление данных, относящихся к валидации новых аналитических подходов, повышающих надежность оценки существующих биомаркеров. В настоящем стандарте не рассматривается сам процесс квалификации, а также доказательные стандарты, позволяющие регуляторным органам квалифицировать биомаркер.

2 Общие принципы

Предполагаемый контекст использования биомаркера соответствует данным в поддержку его квалификации. Предполагаемый контекст использования должен быть детально отражен в заявке. Необходимо привести ссылки на конкретное использование биомаркера в процессе разработки лекарственного или биотехнологического препарата. Контекст использования биомаркера в рамках его квалификации может быть как широким, так и узким: биомаркеры могут быть полезны либо только для одного лекарственного или биотехнологического препарата, либо для нескольких препаратов, относящихся к одному и даже нескольким классам.

Структура заявления должна быть единообразной вне зависимости от предлагаемого содержания и в то же время достаточно гибкой для того, чтобы учитывать конкретные особенности каждого заявления. Кроме того, использование рекомендованной структуры должно способствовать подаче и экспертизе последующих заявлений на квалификацию биомаркеров и использованию биомаркеров в новом контексте, как, например, в случае перехода от неклинического контекста к клиническому.

Формат данных для квалификации биомаркера может существенно варьироваться в зависимости от контекста. В этой связи можно предоставить только общие указания в отношении формата данных в заявлениях. Формат должен способствовать оценке данных и может включать в себя отчеты, табличные данные и исходные данные (если они затребованы регуляторными органами, в соответствии с

Издание официальное

местной практикой). Формат данных должен согласовываться с методологией и платформой анализа биомаркера. При необходимости должны быть описаны ссылки на используемые стандарты и/или приемлемые методы.

Структура досье, описанная в настоящем стандарте, предназначена для заявления на квалификацию биомаркера, подаваемого после того, как было получено достаточное количество вспомогательных данных. Однако данная структура также может приниматься во внимание при подаче заявлений, нацеленных на получение научной консультации от регуляторного органа до или параллельно с получением необходимых для квалификации биомаркера данных.

Рекомендуемый формат заявления на квалификацию биомаркера согласован с форматом ОТД для облегчения ее подачи и экспертизы. Предлагаемая общая организация заявления на квалификацию биомаркера, описанная далее, соответствует формату ОТД, который включает в себя 5 частей (модули 1—5). Разделы заявления на квалификацию биомаркера и соответствующие разделы ОТД представлены далее: Раздел 1 руководства ICH E16 (Региональная административная информация) соответствует Модулю 1 ОТД с соответствующей информацией о квалификационных процедурах; Раздел 2 (Резюме) соответствует Модулю 2 ОТД; Раздел 3 (Отчеты по качеству) соответствует Модулю 3 ОТД; Раздел 4 (Отчеты о доклинических исследованиях) соответствует Модулю 4; и Раздел 5 (Отчеты о клинических исследованиях) соответствует Модулю 5. Дополнительная информация представлена в руководстве ICH M4 и прочих релевантных руководствах. Заявители, которые хотели бы представить заявление в формате электронного Общего Технического Документа (ОТД), должны обратиться к руководству ICH M2 (Электронные стандарты на передачу регуляторной информации) и прочим релевантным руководствам, а также национальному и региональному законодательству, регламентам и рекомендациям.

Для облегчения интеграции биомаркеров в глобальную разработку лекарственных или биотехнологических препаратов рекомендуется подавать заявления одновременно во все надлежащие регуляторные органы. Необходимо отметить, что в том случае, если регуляторный орган признал биомаркер квалифицированным, то данные, полученные в рамках квалифицированного контекста использования, не требуется повторно подавать для переквалификации в рамках заявления на регистрацию нового лекарственного препарата в ЕС и США/биопрепарата. Достаточно будет просто представить копию отчета, полученного от регулятора, в рамках заявления на регистрацию или иной релевантной регуляторной процедуры.

3 Структура заявления на квалификацию биомаркеров

Заявка на классификацию биомаркеров должна включать в себя следующие разделы:

Раздел 1 Региональная административная информация

Раздел 2 Резюме

Обзор квалификации биомаркеров

Введение, предполагаемый контекст использования, высокоуровневое описание данных, интегрированная критическая оценка данных/методов, дополнительные требуемые данные, полученные в ходе проводящихся или запланированных исследований, и обоснование предполагаемого контекста использования.

Резюме следующих данных (если применимо):

- данные аналитических исследований;
- доклинические данные о биомаркере;
- клинические данные о биомаркере.

Содержание Раздела 2 должно быть сконвертировано в пункты в соответствующем разделе Модуля 2 ОТД, например Резюме и/или Сводный обзор в том случае, если оно включено в заявку на регистрацию нового лекарственного препарата в ЕС и США/биопрепарата.

Раздел 3 Отчеты о качестве

Структурные и производственные характеристики, а также параметры качества исследуемого(ых) препарата(ов), используемого(ых) в квалификационных исследованиях биомаркера (если применимо).

Предполагается, что подобная информация не будет включена в отдельные заявки на квалификацию биомаркеров, не зависимую от заявок на регистрацию новых лекарственных препаратов в ЕС и США/биопрепаратов.

Раздел 4 Доклинические отчеты

Отчеты о разработке аналитических методик 2

Отчеты о валидации аналитических методик 2
Отчеты о доклинических исследованиях (*in vitro*)
Отчеты о доклинических исследованиях (*in vivo*, указать биологический вид)
Раздел 5 Клинические отчеты
Отчеты о разработке аналитических методик 3
Отчеты о валидации аналитических методик 3
2 Соответствует Модулю 4 ОТД Раздел 4.2 или 4.3
3 Соответствует Модулю 5 ОТД Раздел 5.3
Отчеты по результатам исследований клинической фармакологии
Отчеты по результатам исследования клинической эффективности и/или безопасности
Более детально рекомендуемое содержание данных разделов рассматривается ниже.

3.1 Раздел 1 Региональная административная информация

Данный раздел должен содержать документы, специфические для конкретного региона, например формы заявок и/или сопроводительное письмо. Содержание и формат данного раздела может быть указан релевантным регуляторным органом.

3.2 Раздел 2 Резюме

По аналогии со структурой ОТД заявка на квалификацию биомаркера должна содержать резюме, предназначенное для обсуждения и интерпретации преимуществ и ограничений, приведенных в заявке данных. Резюме должно сопровождаться отдельными краткими описаниями технических, доклинических и клинических данных, которые должны представлять данные исследования в форме детализированных фактических обобщений в форме текста, таблиц и рисунков.

3.2.1 Обзор квалификации биомаркера

3.2.1.1 Введение

В раздел может быть включено описание заболевания и/или условия проведения эксперимента, определение биомаркера (например, в случае геномных биомаркеров, является ли он SNP, SNV или дифференциальным профилем экспрессии генов) и обоснование использования биомаркера в разработке лекарственного или биотехнологического препарата, начиная с открытия молекулы и вплоть до послерегистрационного периода.

В нем должны быть отражены ключевые характеристики биомаркера, в том числе:

- преимущества и ограничения (например, сопоставление с релевантными стандартными методами, при их наличии, а также наличие/отсутствие информации о подходящих видах/популяции);

- информация о том, является ли биомаркер единичным или составным, и, если биомаркер является составным, то должны быть определены маркеры-компоненты и описан процесс их выбора;

- цели и дизайн исследований в поддержку использования биомаркеров, например сравнение проспективного и ретроспективного дизайна исследований, объем выборки и компараторы (вещество сравнения).

В данном разделе должно быть представлено краткое описание предлагаемого контекста использования. Подробнее данная информация, включая полный контекст использования биомаркера, должна быть представлена в следующем разделе.

3.2.1.2 Контекст использования

Элементы, описывающие контекст использования биомаркера, должны включать в себя (1) общую область, (2) специфическое использование биомаркера и (3) критические параметры, которые определяют, когда и как должен использоваться биомаркер. Контекст использования может ограничиваться применением при разработке лекарственных и биотехнологических препаратов. Ожидается, что предложенный для квалификации биомаркер облегчит разработку лекарственного или биотехнологического препарата или их использование и может предоставить преимущество по сравнению с доступными в настоящее время биомаркерами или оценкой конечных точек эффективности и безопасности.

4 Соответствует Модулю 1 ОТД
5 Соответствует Модулю 2 ОТД

Предполагаемый контекст использования биомаркера должен быть обоснован данными, которые доступны в изначальном досье на квалификацию. В том случае, если регуляторный орган выявляет несогласованность между предлагаемым контекстом и данными, то в процессе квалификации по согласованию с регуляторным органом могут быть предоставлены дополнительные данные.

Контекст использования может быть описан согласно следующей таксономии (см. примеры ниже):

Общая область (включая, помимо прочего, нижеприведенные пункты):

Доклиническая/Клиническая:

- фармакология;
- токсикология;
- эффективность;
- безопасность;
- заболевания.

Специфическое назначение биомаркера

Биомаркеры могут быть использованы для широкого круга целей, включающих в себя, помимо прочего, следующие примеры:

- выбор пациентов/субъектов клинических исследований;
- критерии включения/исключения;
- обогащение или стратификация исследования.

Оценка стадии заболевания и/или прогноза;

Оценка механизма действия:

- механизм фармакологического принципа действия;
- механизм терапевтического эффекта;
- механизм токсичности/побочной реакции.

Оптимизация дозы:

- уровень необнаружения эффекта (NOEL) на животных моделях;
- уровень необнаружения побочных эффектов (NOAEL) на животных моделях;
- оптимизация дозы, основанная на алгоритме (количественное алгоритмическое дозирование);
- определение вероятного диапазона доз.

Мониторинг реакций на лекарственное средство:

- мониторинг безопасности препарата;
- мониторинг эффективности препарата.

Максимизация эффективности:

- демонстрация/предсказание эффективности препарата.

Минимизация токсичности/побочных реакций:

- демонстрация/предсказание токсичности/побочных реакций;
- выявление/мониторинг наступления/обратимости токсических/побочных реакций.

Критические параметры контекста использования, включающие, помимо прочего:

- препарат-специфическое использование (как лекарственного, так и биотехнологического препарата)/класс-специфическое использование/использование, не связанное с конкретным лекарственным или биотехнологическим препаратом или классами препаратов;
- диагностику заболеваний и фенотипов, прогноз или стадия;
- сбор образцов;
- спецификации испытаний;
- тканевые или физиологические/патологические процессы;
- биологические виды;
- демографию, включая наследование и/или географическое происхождение;
- факторы окружающей среды.

Примеры контекста использования биомаркеров

Измерение биомаркеров может быть применимо более чем к одному контексту использования, в зависимости от общей области и/или специфического использования в рамках единичной заявки, что продемонстрировано в нижеприведенных примерах для геномных биомаркеров. Несмотря на то, что примеры приводятся для геномных биомаркеров, общие принципы описания контекста применимы ко всем типам биомаркеров, подаваемых на квалификацию.

i) Доклиническая безопасность

Уровни ***мРНК*** молекулы повреждения почек-1 (*Kim-1*) и кластерина (*Clu*) могут быть использованы в качестве геномных биомаркеров острой тубулярной токсичности, вызванной лекарственным или

биотехнологическим препаратом, в токсикологических исследованиях на крысах. Контекст заявки на квалификацию биомаркера будет следующим:

Общая область: Доклиническая безопасность и токсикология.

Специфическое использование биомаркера: оценка механизма токсичности и оптимизация дозы (NOAEL) на животных моделях.

Критические параметры контекста использования:

- препарат-специфическое использование: ***нет***;
- спецификации испытания: ***мРНК***;
- ткань или физиологический/патологический процесс: ***почки***;
- биологический вид: серая крыса ***(Rattus norvegicus).***

ii) Клиническая фармакология/Метаболизм препарата

Генетический полиморфизм CYP2C9 приводит к возникновению фенотипов медленного метаболизатора (ММ) и быстрого метаболизатора, а также разницы во времени воздействия препарата А. Уровни содержания препарата А у пациентов/объектов клинических исследований, которые относятся к CYP2C9 фенотипу ММ, повышены, вследствие сниженного метаболического клиренса. Контекст заявки на квалификацию биомаркера будет следующим:

- Общая область: Клиническая фармакология/Drug Metabolism and Safety;
- Специфическое использование биомаркера: patient/clinical trial subject selection (inclusion/exclusion criteria, trial enrichment or stratification), dose optimization in individual patients and predicting adverse reactions/risk minimization.
- Критические параметры контекста использования:
- препарат-специфическое использование: ***Лекарственный препарат А;***
- спецификации испытания: ***Генотипирование;***
- биологический вид: Человек разумный ***(Homo sapiens);***
- демография, включая наследование и/или географическое происхождение: специфическая для популяции частота аллеля.

iii) Клиническая безопасность

Аллель *HLA-B*1502* связан с повышенным риском развития у этнической группы ханьцев синдрома Стивенса-Джонсона вследствие приема препарата Б.

- Общая область: клиническая безопасность.
- Специфическое использование биомаркера: выбор пациентов (критерии включения/исключения), прогнозирование безопасности и механизмов побочных реакций/токсичности.
- Критические параметры контекста использования:
- препарат-специфическое использование: ***Лекарственный препарат Б;***
- спецификации испытания: ***Генотипирование;***
- биологический вид: Человек разумный (***Homo sapiens);***
- демография, включая наследование и/или географическое происхождение: этническая группа ханьцев.

3.2.1.3 Сводная информация о методах и результатах

В данном разделе должна быть представлена высокоуровневая сводная информация о методах и результатах, при необходимости в виде таблиц и рисунков. Обзор должен сопровождаться критической оценкой общих результатов, включая обсуждение и интерпретацию результатов относительно предлагаемого контекста. В разделе должны быть представлены и обсуждены сильные стороны и ограничения программы квалификации биомаркеров и результатов исследования, проанализирована польза биомаркера для контекста его использования и описано, как результаты испытания способствуют его использованию в предполагаемом контексте.

Также в раздел необходимо включить имеющие значение наблюдения относительно источника данных, выявления изъянов, краткое рассмотрение того, какое отношение они имеют к предполагаемому контексту и как следует решать данные проблемы в рамках последующих заявок. Кроме того, следует упомянуть ключевые темы для обсуждения.

3.2.1.4 Заключение

В заключении необходимо:

- представить оценку ожидаемой пользы от применения биомаркера, основывающуюся на результатах релевантных исследований, в т. ч. интерпретацию того, как функционирование биомаркера способствует его использованию в предполагаемом контексте;

- описать проблемы, с которыми исследователи столкнулись в процессе исследований по квалификации биомаркера, пояснить, как производилась их оценка и как они были решены;

- выявить неразрешенные проблемы и пояснить, почему они не могут считаться препятствием для квалификации в рамках предполагаемого контекста использования и/или описать планы по их разрешению, если применимо.

3.2.2 Сводная информация (аналитическая, доклиническая, клиническая; если применимо)

Сводная информация должна включать в себя детализированную фактическую обобщенную информацию об аналитической (разработка методики) (или любую дополнительную техническую информацию), доклинической или клинической части испытаний (если применимо), в т. ч. интегрированный анализ исследований по квалификации биомаркера и резюме по результатам отдельных испытаний. Раздел должен содержать результаты всех исследований, при необходимости в форме таблиц или рисунков.

Для достижения указанных целей в разделе должны быть:

- описаны и пояснены общие подходы к программе квалификации биомаркера, включая 1) методы и релевантные аспекты дизайна исследования, 2) техническое и биологическое воспроизведение и 3) статистический анализ, включая заявленную гипотезу, конечные точки и обоснование объема выборки. Описано обоснование для определения популяционной выборки, изученной в ходе квалификации биомаркера, и обсуждены ограничения, связанные с данной выборкой, например ассоциированные с этнической группой или стадией заболевания;

- указаны критерии для определения пригодности образца (например, вид, объем и/или возраст образцов, выход ДНК и т.п.);

- описаны аналитические характеристики метода (например, для исследований *in vitro* — это точность, прецизионность и прочие стандартные параметры), в том числе любые специфические рекомендации, применимые к манипуляциям с образцами, хранению, а также требования к качеству;

- описаны результаты, способствующие доклиническому/клиническому использованию биомаркеров (например, ретроспективная/проспективная корреляция с фенотипом/результатом).

В тексте рекомендуется использовать таблицы и рисунки, облегчающие процесс регуляторной экспертизы. Рекомендуется, чтобы полностью представленный в другом разделе материал не повторялся здесь; рекомендуется сделать перекрестную ссылку на детализированную информацию в отчетах об исследованиях и прочих документах (разделы 4 и 5).

3.2.2.1 Сводные результаты отдельных исследований

В данном разделе должны быть представлены сводные результаты отдельных исследований, включенных в квалификационное досье. В том случае, если заявка основывается преимущественно на научных публикациях, аннотации и ключевые таблицы, взятые из научных публикаций, могут быть использованы в данном разделе. В разделе должна быть обобщена информация по каждому из исследований, для которых отчеты и/или рукописи были включены в разделы 4 и 5. Размер раздела может варьироваться в зависимости от предоставляемой информации.

3.3 Раздел 3 Качество

Ожидается, что данные о качестве лекарственного или биотехнологического препарата не будут представляться в заявке на квалификацию биомаркера, отдельной от заявки на регистрацию нового лекарственного препарата в ЕС и США/биопрепарата.

3.4 Разделы 4 (Доклиническая информация) и 5 (Клиническая информация)

В данных разделах должны быть представлены полные отчеты о квалификации биомаркера, а также, по запросу регуляторного органа, исходные данные исследований. В разделы также может быть включена информация о соответствии Надлежащей Клинической Практике (GCP). Отчеты об исследованиях могут быть составлены, если применимо, в соответствии с релевантными руководствами ICH (например, E3, E15, M4E, M4S). В рамках отчетов об исследованиях подходящий формат данных будет зависеть от характеристик измеряемого биомаркера (например, для геномных биомаркеров, SNP и/или CNV) и использованной методики (например, для геномных биомаркеров, микроматричный анализ и/или полимеразная цепная реакция).

Вне зависимости от исследуемого биомаркера или использованной технологии должно быть представлено четкое обоснование использованной популяционной выборки (например, биологический вид, возраст, пол) и прочих переменных, имеющих отношение к исследуемому фенотипу. Отчеты об

испытаниях, использованные для получения данных о квалификации биомаркера, должны содержать критические переменные, включающие в себя, помимо прочего:

- количество и классификацию пациентов/субъектов клинических исследований, которые принимали участие в исследовании биомаркера, а также количество и классификацию пациентов/субъектов клинических исследований с доступными данными о биомаркере;
- рабочие характеристики использованного теста на биомаркеры, основанные на ретроспективной и/или проспективной корреляции с данными доклинических и/или клинических конечных точек. Данные отчеты также должны включать описание методов и дизайна исследований, а также результаты любых проведенных функциональных исследований:
- соответствует Модулю 3 ОТД;
- соответствует Модулю 4 ОТД;
- соответствует Модулю 5 ОТД;
- переменные, которые могут отразиться как на валидности выбранного метода исследования, так и повлиять на интерпретацию результатов:
- использованная платформа или аппаратное обеспечение;
- признанные в настоящее время международные стандарты для выбранной технологии;
- клинические переменные, которые могут помочь интерпретировать результаты, например, питание, физические упражнения, расписание измерений;
- методы и программное обеспечение, использованные для анализа исходных данных.

Например, в случае геномных биомаркеров дополнительные критические параметры могут также включать в себя:

- критерии для определения качества образца (например, возраст образца, выход ДНК и т.д.);
- методы, использованные для определения экспрессии гена или ДНК-последовательной и прочих структурных характеристик, включая модифицированные основания (например, эпигенетические отметки, такие как 5-метилцитозин);
- критерии, использованные для выбора кандидатных генов, если данный подход использовался (кандидат по положению, по функции, на основании данных о профиле экспрессии);
- результаты анализов геномных биомаркеров, при этом все они должны быть описаны, если применены, в соответствии с текущими международно признанными стандартами.

Копии прочих документов в поддержание заявки на квалификацию биомаркера должны быть представлены в разделе 4 (доклиническая информация) или разделе 5 (клиническая информация). К подобным документам, помимо прочего, относятся копии справочных материалов, имеющих отношение к разделам 2, 4 и 5. Справочный материал может включать в себя, помимо прочего:

- опубликованные статьи в рецензируемых журналах (в т. ч. мета-анализы);
- экспертные заявления в отношении функциональности биомаркера(ов), изданные научными или коммерческими организациями, сообществами пациентов, общественными или частными ассоциациями, а также надзорными органами в области медицинской практики;
- отчеты или прочие релевантные документы, выпущенные регуляторными органами (например, отчет о релевантных научных консультациях и т. п.);
- техническое описание коммерчески доступных наборов для исследования биомаркеров, сформулированное производителем (если применимо).

УДК 615.038:615.012:006.354 ОКС 13.060.70

Ключевые слова: лекарственные средства, фармакогеномика, биомаркеры

Редактор *Е.А. Моисеева*
Технический редактор *И.Е. Черепкова*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *Л.А. Круговой*

Сдано в набор 22.07.2019. Подписано в печать 13.08.2019. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,24.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ» для комплектования Федерального информационного фонда стандартов, 117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
www.gostinfo.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru