

Р.Р. НИЯЗОВ¹, Д.А. РОЖДЕСТВЕНСКИЙ², Д.В. ГОРЯЧЕВ³, И.Н. ЕФРЕМОВА⁴, А.Т. КАБДЕНОВА⁵, А.Н. ВАСИЛЬЕВ¹,
Е.В. ГАВРИШИНА¹, М.А. ДРАНИЦЫНА¹, Д.А. КУЛИЧЕВ¹

¹ ООО «Центр научного консультирования»

² Евразийская экономическая комиссия

³ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

⁴ РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Минздрава Беларуси

⁵ РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Минздрава Казахстана

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-8-20>

Проблемы приведения регистрационного досье в соответствие требованиям Правил регистрации и экспертизы Союза

Одним из важнейших условий обращения лекарств на едином рынке Евразийского экономического союза является приведение всех лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальным правилам, в соответствие новым требованиям, составленным на основании международных норм и принципов подтверждения безопасности, эффективности и качества лекарств. Законодательные формулировки, использованные для юридического оформления этой процедуры, требуют детального обсуждения и объяснения, чему и посвящена настоящая статья. Кроме того, в ней подчеркивается первостепенная важность достижения базовых целей Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, состоящих в предоставлении доступа на рынок лекарствам, безопасность, эффективность и качество которых подтверждены в соответствии с актуальными научными стандартами, при этом правила приведения в соответствие играют здесь инструментальную роль, и потому формальный подход при их реализации недопустим.

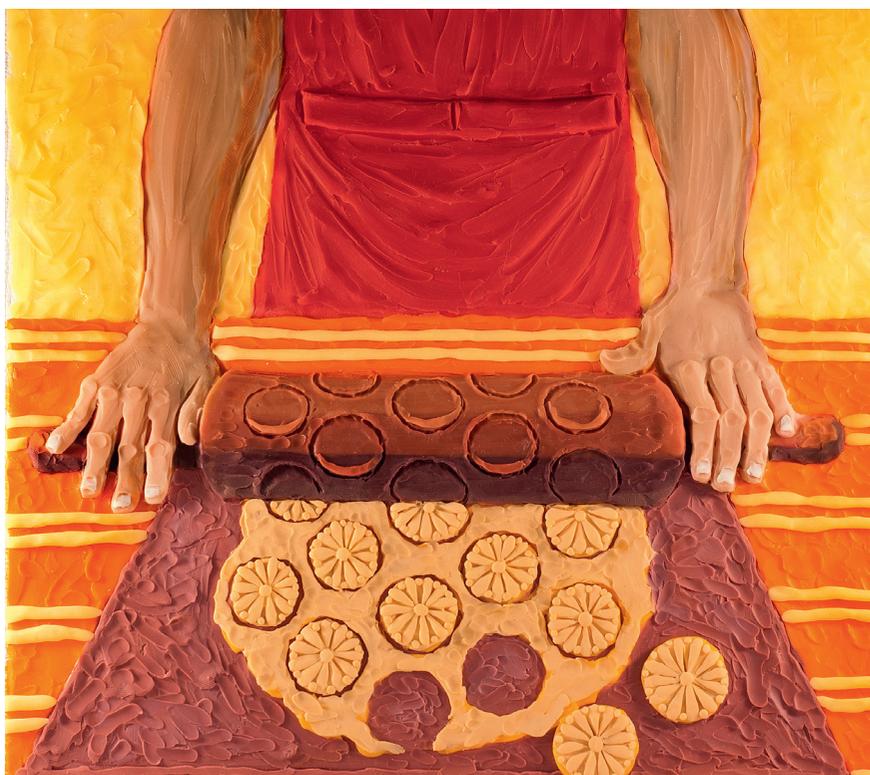
Ключевые слова:

приведение в соответствие, ЕАЭС, Соглашение, Правила регистрации и экспертизы

ВВЕДЕНИЕ

В рамках процесса формирования единого рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза (далее – Союз), который должен завершиться 31 декабря 2025 г., предусмотрена процедура приведения регистрационного досье в соответствие требованиям Союза. Она вызывает, пожалуй, наибольшее число вопросов, поскольку нацелена на обновление и пересмотр номенклатуры лекарственных препаратов, которые ранее уже были допущены на локальные рынки по национальным правилам.

В данной статье мы попытались проанализировать наиболее значимые элементы этой процедуры с точки зрения подготовки к ней держателей регистрационных удостоверений, ее проведения и составления заключения экспертами, а также принятия регуляторных решений уполномоченными органами государств – членов Союза. Учитывая ожидаемый объем работ по этой процедуре, она заслуживает очень внимательного отношения всех заинтересованных сторон. Действующие правила предоставляют уполномоченным органам и экспертным организациям широкий набор инструментов для реализации



замысла, заложенного в Соглашении о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Союза. Вместе с тем необходим разумный и прагматичный подход с учетом:

- необходимости сохранения на рынке безопасных, эффективных и качественных лекарств;
- необходимости продуманного и взвешенного подхода к каждому лекарству с учетом его регуляторной предыстории и его регуляторного статуса на внешних рынках;
- реальной потребности в лекарстве с позиции современных взглядов на его место в клинической практике и с учетом принципов доказательной медицины/фармакотерапии;
- понимания допустимости научного обоснования и компенсации отсутствия каких-либо данных иными данными или регуляторными критериями;
- операционных возможностей регуляторов, в особенности экспертных ресурсов.

ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ ТРЕБОВАНИЕ О ПРИВЕДЕНИИ В СООТВЕТСТВИЕ

Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (далее – Соглашение) [1], являясь международным договором, заключенным между государствами – членами Союза (Республикой Армения, Республикой Беларусь, Республикой Казахстан, Киргизской Республикой и Российской Федерацией), служит правовой основой для совершенствования системы регулирования данной сферы. На основании Соглашения принят комплекс документов, разъясняющих принципы, содержащиеся в нем, и вводящих процедуры, предусматривающие приведение качества как регулирования, так и регулируемых лекарств к международным стандартам.

Основным документом, принятым на основании Соглашения, являются Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

(далее – Правила регистрации Союза), которые регламентируют следующие процедуры: вывод лекарственных препаратов на рынок, управление жизненным циклом зарегистрированных лекарственных препаратов и исправление документации лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальным правилам, в соответствии с новыми, научно обоснованными стандартами. Очевидно, что исправление регистрационной документации в некоторых случаях повлечет за собой доработку методов производства и контроля качества, а также проведение доклинических или клинических исследований, позволяющих объективно оценить безопасность, качество и эффективность лекарственного препарата, чтобы оставить его на рынке в соответствии с условиями применения, которые хочет сохранить держатель регистрационного удостоверения и которые будут отражены в информации о данном лекарственном препарате.

Если какие-либо показания или другие условия применения лекарственного препарата не обоснованы или не отвечают современным требованиям, предъявляемым к качеству, безопасности или эффективности, то альтернативой проведению

дополнительных исследований может быть отказ держателя регистрационного удостоверения от таких показаний или условий применения при сохранении только тех притязаний, которые обоснованы документами регистрационного досье/досье на приведение в соответствие. В случае если препарат не соответствует и не сможет соответствовать современным требованиям в обозримом будущем, он подлежит выводу с рынка, что отвечает интересам практического здравоохранения и является конечной целью глобальных изменений в фармацевтическом регулировании, поскольку – в соответствии с Соглашением – на рынке должны остаться только качественные, безопасные и эффективные лекарственные препараты.

Процедура исправления документации лекарственных препаратов, зарегистрированных по национальным правилам, в соответствии с новыми, научно обоснованными стандартами, закрепленными в Соглашении, вводится Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (далее – Решение №78), где в подпункте «г» пункта 2 указано:

SUMMARY

Keywords: bringing into compliance, EAEU, Agreement, the Rules for the granting of marketing authorization and the assessment

Among the most important requisites for marketing medicines within the Single pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union is the bringing into compliance of all pharmaceuticals authorized based on national provisions with the new requirements developed based on international principles and policies for demonstrating drug safety, efficacy, and quality. Statutory wording used to legally outline this procedure needs thorough discussion and clarification and are addressed in this paper. Moreover, we emphasize the paramount importance of ensuring that the basic goals of the Agreement on the common principles and rules of medicinal products circulation within the Eurasian Economic Union are reached. They envisage authorising only those medicines for marketing that demonstrated their safety, efficacy, and quality in accordance with state-of-the-art scientific standards, and the rules for bringing into compliance play an instrumental role here while a formalistic approach should be abandoned.

R.R. NIYAZOV¹, D.A. ROZHDESTVENSKIY², D.V. GORYACHEV³, I.N. EFREMOVA⁴, A.T. KABDENOVA⁵, A.N. VASILIEV¹, E.V. GAVRISHINA¹, M.A. DRANITSYNA¹, D.A. KULICHEV¹

¹ Center for Scientific Advice LLC

² Eurasian Economic Commission

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia

⁴ Center for Examinations and Tests in Health Service of the Ministry of Health of the Republic of Belarus

⁵ National Center for Expertise of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

ISSUES OF BRINGING THE REGISTRATION DOSSIER IN COMPLIANCE WITH THE REQUIREMENTS OF THE RULES FOR REGISTRATION AND EXPERTISE IN EAEU

лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством государств-членов, должны быть приведены в соответствие с требованиями международных договоров и актов, составляющих право Союза, до 31 декабря 2025 г...

В Правилах регистрации Союза процедуре со сложным названием «Приведение регистрационного досье лекарственного препарата, зарегистрированного в государствах – членах Союза до вступления в силу Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и до 31 декабря 2020 года, в соответствии с настоящими Правилами» отведена глава XIII, состоящая из 14 пунктов (со 170-го по 183-й).

Пункт 170 Правил регистрации Союза устанавливает, что:

Регистрационные досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах до вступления в силу Соглашения или по национальным требованиям до 31 декабря 2020 г., должны быть приведены в соответствие с требованиями Союза до 31 декабря 2025 г. в соответствии с настоящей процедурой.

Таким образом, пункт вводит предельные сроки приведения регистрационных досье в соответствие, при несоблюдении которых – на основании подпункта «д» пункта 2 Решения №78 – действие регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, выданных в соответствии с законодательством государств-членов, прекращается с 1 января 2026 г., т.е. они подлежат выводу с рынка в случае безуспешности процедуры приведения в соответствие или отказа держателя регистрационного удостоверения от прохождения данной процедуры.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПРОЦЕДУРЫ

Первый абзац пункта 171 Правил регистрации Союза устанавливает формат предоставляемого досье

с целью приведения в соответствие. Согласно приложению №1 к Правилам регистрации Союза, это формат общего технического документа. При этом приложение №1, во многом копирующее дополнение I к Директиве 2001/83/ЕС Европейского союза, устанавливает требования, предъявляемые к составлению регистрационного досье в части документации, описывающей производство, обеспечение и контроль качества, безопасность и эффективность лекарственного препарата. Важно учитывать, что приложение №1 к Правилам регистрации Союза дифференцирует требования к содержанию регистрационного досье в зависимости от принадлежности лекарственного препарата к той или иной регистрационной группе. Среди таких групп можно по меньшей мере выделить:

- оригинальные лекарственные препараты, включая биологические/биотехнологические (часть I приложения №1);
- воспроизведенные лекарственные препараты (часть II.6 приложения №1);
- гибридные лекарственные препараты (часть II.7 приложения №1);
- лекарственные препараты с хорошо изученным медицинским применением (часть II.8 приложения №1);
- комбинированные лекарственные препараты (представляющие собой комбинации действующих веществ, ранее зарегистрированных в качестве самостоятельных лекарственных препаратов) (часть II.9 приложения №1);
- биоаналоги (часть II.10 приложения №1);
- вакцины (часть III.11 приложения №1);
- препараты крови (часть III.12 приложения №1);
- радиофармацевтические препараты (часть III.13 приложения №1);
- гомеопатические лекарственные препараты (часть III.14 приложения №1);

- растительные лекарственные препараты (часть III.15 приложения №1);

- орфанные лекарственные препараты (часть III.16 приложения №1);

- высокотехнологические лекарственные препараты (евразийский эквивалент лекарственных препаратов передовой терапии), к которым относятся генотерапевтические препараты, препараты на основе соматических клеток и препараты тканевой инженерии (часть IV.17 приложения №1).

Следовательно, в зависимости от категории препарата будут предъявляться разные требования к комплектности досье на приведение в соответствие. Если препарат является оригинальным, то досье его должно быть полным, либо должно быть предоставлено обоснование, почему отсутствие некоторых требуемых данных может быть принято регулятором и при этом не останется неохарактеризованных рисков, неприемлемых с точки зрения применения препарата. Например, отсутствие определенных доклинических данных по фармакологической безопасности может быть обосновано клиническим опытом применения лекарственного препарата. В случае отнесения лекарственного препарата к категории воспроизведенных потребуются соответствующие данные о биоэквивалентности или обоснование отсутствия необходимости их представления в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов и т.д. (см. далее).

Несмотря на отсутствие в разделе XIII Правил регистрации Союза прямого указания на то, что регистрационная группа лекарственного препарата выступает в качестве основания¹ для процедуры приведения в соответствие, необходимость его отнесения к одной из вышеуказанных категорий вытекает из (1) логики процедуры доработки документов,

¹ Вопросы оснований регистрации (и приведения в соответствие) более подробно рассматриваются на YouTube-канале PhED (плейлист «Регистрационные процедуры»). URL: <https://www.youtube.com/c/PhED4ALL>.

(2) положения о необходимости учета требований приложения №1 к Правилам регистрации Союза и (3) формы заявления о приведении в соответствие, подаваемой в уполномоченный орган. Шаблон формы заявления о приведении в соответствие, содержащийся в разделе I приложения №2 к Правилам регистрации Союза, совпадает с шаблоном формы заявления о регистрации, требуя в числе прочего указывать регуляторную категорию лекарственного препарата из вышеприведенного перечня.

Процессуальная логика приведения в соответствие подобна другим регистрационным процедурам (регистрации, перерегистрации и внесению изменений в регистрационное досье), выполняется по механизму процедуры взаимного признания, но отличается от нее по срокам и объему экспертизы. В частности, прослеживаются параллели в таких

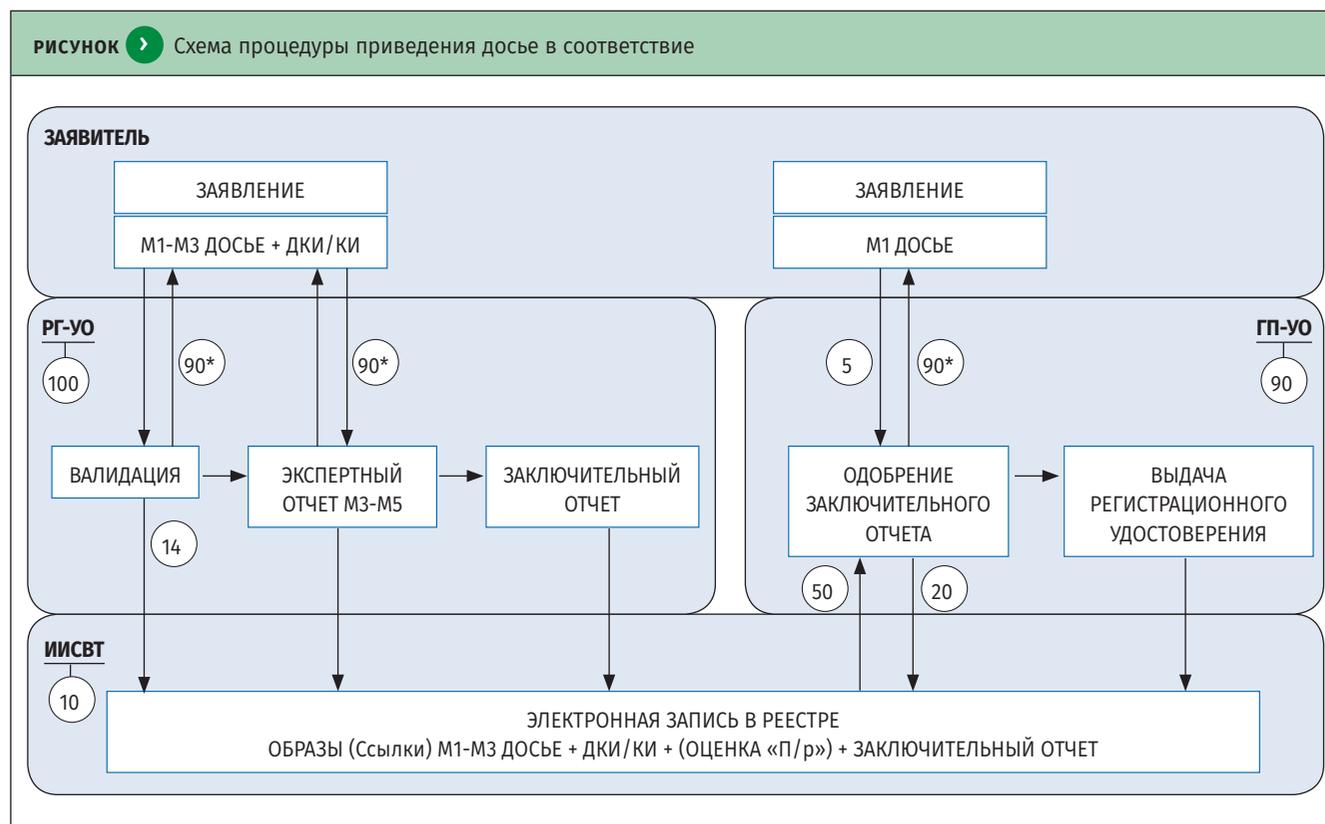
моментах, как выбор референтного государства; необходимость представления заявления и досье, оплаты процедуры; документооборот между государствами-членами и между референтным государством и заявителем и т.д. В то же время есть отличие от процедуры взаимного признания: в случае, если лекарственный препарат был зарегистрирован по национальным процедурам не менее чем в 3 государствах – членах Союза в течение 5 лет и более, выдаваемое регистрационное удостоверение сразу будет иметь бессрочное действие (рис.).

В рамках выполнения процедуры приведения в соответствие референтное государство проводит процедуру оценки комплектности досье и соответствия его заявлению о регистрации в течение 14 рабочих дней (т.н. процедура валидации), после чего вносит соответствующую электронную запись в закрытую

часть единого реестра лекарственных средств и электронный образ модулей досье. Если на этапе валидации возникают вопросы к комплектности досье, заявителю направляют запрос на представление недостающих документов и данных. На это отводится до 90 календарных дней (процедура при этом останавливается).

Результаты экспертизы помещаются в закрытую часть единого реестра. При наличии вопросов по качеству, эффективности или безопасности лекарственного препарата запрос направляется заявителю, который в течение не более чем 90 календарных дней должен дать ответ или представить необходимую информацию. Указанный срок также не входит в общий срок проведения процедуры. При этом ход процедуры также приостанавливается. Следует отметить, что продления срока представления заявителем

РИСУНОК ➤ Схема процедуры приведения досье в соответствие



М1-М5 – модули регистрационного досье в формате общего технического документа; РГ-УО – уполномоченные органы/экспертные организации референтного государства; ГП-УО – уполномоченные органы/экспертные организации государств признания; ИИСВТ – интегрированная информационная система внешней и взаимной торговли Евразийского экономического союза; ДКИ/КИ – отчеты о доклинических/клинических исследованиях; «П/Р» – соотношение «польза – риск» для лекарственного препарата. Числами в кружках обозначена продолжительность каждого этапа (значения менее 15 дней указаны в рабочих, а 15 и более – в календарных днях). Числами со звездочкой обозначены «стоп-таймы» – календарные дни, предоставляемые заявителю для ответов и не входящие в исчисление общего срока процедуры.

недостающих документов и данных, как и в процедуре взаимного признания, не предусмотрено.

Получив ответ заявителя и завершив экспертизу, экспертная организация референтного государства готовит заключительный экспертный отчет по оценке безопасности, эффективности и качества. После исключения конфиденциальных сведений и размещения в открытой части единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Союза отчет становится доступен неограниченному кругу лиц (в т. ч. медицинским работникам, пациентам и т. д.). На этом работа в референтном государстве завершается, и заявитель получает регистрационное удостоверение, в котором указано референтное государство.

В течение 5 рабочих дней со дня завершения работ в референтном государстве модули регистрационного досье лекарственного препарата и экспертные отчеты референтного государства становятся доступны в государствах признания, выбранных заявителем. Эксперты государства признания выполняют оценку экспертных отчетов референтного государства, при необходимости запрашивая у заявителя дополнительную информацию, которую он должен предоставить в течение 90 календарных дней (исчисление сроков в государствах признания не связано со сроками в референтном государстве), после чего в течение 10 календарных дней выносят решение о его (не)одобрении и вносят в заключительный публичный экспертный отчет сведения о признании (непризнании) экспертного отчета, размещая их в открытой части реестра. Государство признания выдает регистрационное удостоверение, номер которого совпадает с номером, присвоенным референтным государством, но с другой серией. Срок действия регистрационного удостоверения в государстве признания составляет остаточный срок, первоначально согласованный референтным

государством. Необходимо особо подчеркнуть, что государства признания не оценивают сами модули 2–5 регистрационного досье, а работают только с модулем 1 и экспертными отчетами референтного государства (вместе с тем государства признания могут верифицировать соответствие экспертных отчетов референтного государства модулям 2–5). Также в государствах признания не проводятся какие-либо лабораторные работы по оценке качества.

Если заявитель не сразу указал все государства Союза в качестве государств признания, он вправе в любой момент дополнить их перечень, и процедура приведения в соответствие в этих государствах-членах начнется в течение 5 рабочих дней со дня обновления перечня. Если лекарственный препарат был зарегистрирован на территории данных государств-членов до 31 декабря 2020 г., регистрационное удостоверение выдается на остаточный срок действия регистрационного удостоверения, установленный референтным государством, чтобы впоследствии процесс подтверждения регистрации происходил одновременно во всех государствах признания.

Далее обратимся к пункту 175 Правил регистрации Союза, который характеризует досье, предоставляемое в референтное государство в целях приведения в соответствие. Третий подпункт первого абзаца и второй абзац указанного пункта детализируют требования, предъявляемые к оформлению досье на приведение в соответствие. В числе прочего заявителю необходимо предоставить:

...модули 1–3 регистрационного досье лекарственного препарата в электронном виде в соответствии с приложениями №1–5 к настоящим Правилам и модуль 1 регистрационного досье лекарственного

препарата на бумажном носителе в случае, если лекарственный препарат предназначен для обращения на территории государства-члена, в котором он зарегистрирован.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, выполненных до вступления в силу Соглашения в соответствии с пунктом 36 настоящих Правил², в этом случае представляются в модулях 4–5 регистрационного досье лекарственного препарата в виде соответствующих отчетов без обязательного их приведения в соответствие с требованиями Союза к **оформлению отчетов** о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях) лекарственного препарата.

При этом важно уловить различия в формулировках, приводимых в пунктах 171 и 175 Правил регистрации Союза, поскольку они определяют комплектность досье на приведение в соответствие, что особенно важно для держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах по национальным правилам, поскольку наши национальные правила в некоторых аспектах отличаются от международно признанных научных требований, предъявляемых к подтверждению безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов. Итак, пункт 171 Правил регистрации Союза предъявляет требования к комплектности, тогда как пункт 175 – требования к оформлению, дополнительно оговаривая ненужность переоформления отчетов о доклинических и клинических исследованиях. Вместе с тем пункт 175 не содержит указаний о ненужности самих отчетов, поскольку они необходимы в соответствии с пунктом 171 Правил регистрации Союза. Более того, пункт 176 Правил регистрации Союза устанавливает, что:

² Упоминание пункта 36 в пункте 175 направлено исключительно на описание возможных разновидностей клинических исследований и не означает, что во время приведения в соответствие должен выполняться критерий локальности клинических исследований. Это следует из текста самого пункта 36, сфера применения которого ограничивается процедурой регистрации и не распространяется на процедуру приведения в соответствие.

Уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства-члена осуществляет оценку полноты, комплектности и правильности оформления представленных документов <...> **до направления** материалов регистрационного досье <...> на экспертизу в течение 14 рабочих дней...

Уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена **отклоняет заявление** на приведение регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза в случае непредставления недостающих материалов регистрационного досье лекарственного препарата по замечаниям уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Таким образом, указанный пункт определяет действия регулятора в случае неполноты досье на приведение в соответствие. В частности, если по результатам валидации досье обнаружится нехватка определенной документации, которая должна была быть представлена, то заявление о приведении в соответствие будет отклонено еще до начала экспертизы. Следует обратить внимание, что в рамках такой проверки проводится различие между тремя характеристиками досье на приведение в соответствие: (1) полнотой, (2) комплектностью и (3) правильностью оформления. Полноту и комплектность можно рассматривать в некоторой степени в качестве синонимов, тогда как оформление определяет исключительно форму представления документов.

Таким образом, обобщая положения пунктов 171, 175 и 176 Правил регистрации Союза, можно заключить, что заявитель обязан предоставить **комплектное** досье в соответствии с требованиями приложения №1 к Правилам регистрации Союза, включая необходимый объем доклинических и клинических данных в зависимости от регуляторной категории лекарственного препарата. При этом **оформление** в соответствии с указанным

Следует обратить внимание, что в рамках такой проверки проводится различие между тремя характеристиками досье на приведение в соответствие: (1) полнотой, (2) комплектностью и (3) правильностью оформления.

приложением подлежит исключительно документация модулей 1–3. Следует учитывать, что досье может быть признано комплектным без доклинических и клинических исследований, если на то есть соответствующее и достаточное научное обоснование.

Поскольку валидации необходимо будет подвергнуть большое число досье, то в некоторых случаях не удастся добиться полного выполнения требований к комплектности, установленных приложением №1, и такие некомплектные досье будут отклоняться без экспертизы. Это даст возможность постоянно загруженным экспертным подразделениям сосредоточиться на экспертизе комплектных досье, не отвлекаясь на лекарственные препараты с заведомо недостаточным объемом документов.

Кроме того, следует отметить, что успешное прохождение первоначальной валидационной фазы не препятствует отказу на любом другом этапе процедуры при последующем рассмотрении досье на основании несоответствия законодательству или отсутствия удовлетворительных обосновывающих данных.

ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТИЗЫ

В пунктах 177–180 Правил регистрации Союза затрагиваются вопросы экспертизы **комплектных** досье на приведение в соответствие. Характер и объем экспертизы определяются пунктом 178, который делает важное уточнение относительно экспертизы приводимых в соответствие лекарственных препаратов. Во втором абзаце пункта сказано, что:

При проведении экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата в рамках процедуры приведения регистрационного досье лекарственного препарата

в соответствии с требованиями Союза переоценка соотношения «польза – риск» не проводится...

Для правильной интерпретации этого пункта следует учитывать следующее:

1. Экспертиза любого лекарственного препарата предполагает проведение нескольких видов оценок с принятием окончательного решения на основании обобщения их результатов.

2. К выполняемым в ходе экспертизы оценкам относятся: (1) оценка административных документов, (2) оценка качества, (3) оценка безопасности и (4) оценка эффективности.

При этом целесообразно отказаться от действующего в рамках национальных правил регистрации некорректного разделения экспертизы качества и экспертизы соотношения ожидаемой пользы и возможного риска применения [2], поскольку риски с точки зрения качества необходимо учитывать при оценке пользы и рисков препарата и не сводить оценку соотношения пользы и риска только к анализу безопасности и эффективности. Такой интегративный подход соответствует определению риска, приведенному в Правилах регистрации Союза: «риски, связанные с применением лекарственного препарата – любые риски, связанные с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата в отношении здоровья пациентов или населения, или риски, ведущие к нежелательному воздействию на окружающую среду», и согласуется с трактовкой риска, принятой в Европейском союзе, США, Японии, Канаде, ряде других государств, а также ВОЗ.

3. Поскольку в соответствии с пунктом 41 Правил регистрации Союза «экспертиза лекарственных препаратов проводится для получения научной оценки качества, безопасности

и эффективности лекарственных средств и соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов...», то, несмотря на ненужность переоценки соотношения «польза – риск», оценка качества, безопасности и эффективности лекарственного препарата все равно должна быть проведена.

В частности, необходимо будет подтвердить безопасность и эффективность каждого показания к применению, включаемого в общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП), приводимого в соответствие.

Кроме того, необходимость документирования и подтверждения безопасности и эффективности вытекает из предусмотренной тем же пунктом 175 необходимости представления и оформления в соответствии с модулем 2. Напомним, что среди прочего модуль 2 включает разделы 2.4 «Доклинический обзор», 2.5 «Клинический обзор», 2.6 «Доклинические резюме» и 2.7 «Клинические резюме». При этом в соответствии с приложением №1 к Правилам регистрации Союза обзоры должны содержать критическую оценку/анализ доклинических и клинических данных и исследований (собственных и литературных – в зависимости от регистрационной группы), а также обоснование стратегии исследования при необходимости отклонения от соответствующих требований, в т. ч. необходимо ответить на все вопросы относительно эффективности и безопасности, которые возникли в процессе разработки и которые не получили объяснения. Резюме же (разделы 2.6 и 2.7) должны представлять собой фактические резюме собственных ³ доклинических и клинических сведений, включенных в модуль 4 или 5. Это еще раз подтверждает тезис о необходимости представления комплектного досье в соответствии с требованиями приложения №1 к Правилам регистрации Союза, но без необходимости переоформления документов

в случае исследований, проведенных в период, предшествующий внедрению в регулирование надлежащих практик.

Важно учитывать, что приложение №1 к Правилам регистрации Союза содержит лишь общие требования, предъявляемые к составлению регистрационного досье. Детальные требования к видам и объему исследований, критериям оценки, достигаемым целям и т.д. содержатся в многочисленных документах, составляющих право Союза, включая документы, находящиеся в разработке. Кроме того, учитывая, что в ближайшее время не представляется возможной транспозиция всех применимых документов ICH, ВОЗ, ЕМА, FDA и т.д., содержащих принятые регуляторным сообществом

организаций, составляющих научные стандарты разработки, производства и обеспечения качества, а также подтверждения безопасности и эффективности лекарственных препаратов, следует соотносить с оригинальным текстом и заложенным в него смыслом, невзирая на возможные погрешности, возникшие при переносе регуляторных норм в документы Союза, т. к. документы Союза разрабатываются на основании принципа гармонизации.

Поскольку процедура приведения в соответствие носит точечный характер, то с помощью нее не представляется возможным решить все накопившиеся проблемы. Именно поэтому Правилами регистрации Союза предусмотрены дополнительные правовые инструменты.

Важно учитывать, что приложение №1 к Правилам регистрации Союза содержит лишь общие требования, предъявляемые к составлению регистрационного досье.

научные критерии безопасности, эффективности и качества, разработчикам лекарств и регуляторам целесообразно также обращаться к первоисточникам, чтобы отвечать современным научным требованиям, предъявляемым к разработке соответствующих групп лекарственных препаратов, поскольку научные стандарты безопасности, эффективности и качества не имеют национальных границ, носят универсальный характер и основаны на современных научных знаниях в области биологии человека, фармакологии, материаловедения и производственных процессов. Такой подход в полной мере соответствует духу Соглашения, закрепляющего использование международных норм при выработке политики в области регулирования обращения лекарственных препаратов (статья 3). Более того, научные положения документов Союза, основанные на документах ICH, ЕМА, FDA, ВОЗ, других

КОМПЛЕМЕНТАРНЫЕ ПОЛНОМОЧИЯ

Фармацевтическое право Союза предоставляет регуляторам широкий спектр инструментов для обеспечения приемлемой безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов, попадающих на рынок Союза, на всем протяжении их жизненного цикла. Воспользоваться такими инструментами регуляторы могут и в рамках процедуры приведения в соответствие. В частности, раздел VII «Установление пострегистрационных мер (регистрация на условиях)» Правил регистрации Союза наделяет регуляторов полномочиями вводить дополнительные условия выхода на рынок и нахождения на нем сверх тех, что изложены в приложении №1 к Правилам регистрации Союза, в Правилах надлежащей производственной практики Союза, и сверх стандартных фармаконадзорных требований. Так, пункт 116 Правил регистрации Союза разрешает регуляторам в рамках регистрации

³ В случае лекарственных препаратов с хорошо изученным применением – сведений из литературы.

и осуществления процедур, связанных с регистрацией⁴, выдвигать одно или несколько дополнительных требований. Такими требованиями являются:

- включение в систему управления рисками определенных мер для обеспечения безопасного применения лекарственного препарата;
- проведение пострегистрационных исследований безопасности лекарственного препарата;
- установление дополнительных требований к регистрации лекарственного препарата и подаче сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях;
- проведение пострегистрационных исследований эффективности лекарственного препарата, при необходимости – исследования различных аспектов эффективности лекарственного препарата, которые не могут быть исследованы до начала реализации лекарственного препарата;
- другие условия или ограничения в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза.

При этом такие требования/условия подлежат отражению в информации о лекарственном препарате и Едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Союза, что повышает прозрачность принимаемых уполномоченными органами решений и позволяет лучше отслеживать лекарства, находящиеся на рынке на условии соблюдения дополнительных требований.

В развитие положений пункта 116 пункт 117 Правил регистрации Союза обязывает держателя регистрации **ежегодно** подтверждать

соблюдение дополнительных требований, выдвинутых на основании пункта 116. Такое подтверждение держатель обязан осуществлять с помощью процедуры ежегодной переоценки соотношения «польза – риск», в рамках которой уполномоченный орган обязан переоценивать это соотношение в условиях, согласованных в ОХЛП. Таким образом, несмотря на то что в рамках процедуры приведения в соответствие регулятор был не вправе переоценить соотношение «польза – риск» даже при наличии на то оснований, уже спустя год – в случае решения в рамках приведения в соответствие о регистрации на условиях – он может это сделать в рамках процедур раздела VII Правил регистрации Союза либо вовсе отменить регистрационное удостоверение, если установленные дополнительные требования не были выполнены держателем регистрационного удостоверения.

Более того, в рамках вышеупомянутой переоценки – в соответствии с пунктом 118 Правил регистрации Союза – регулятор вправе обязать держателя регистрационного удостоверения провести:

а) пострегистрационные исследования безопасности лекарственного препарата в случае наличия опасений по поводу рисков данного лекарственного препарата <...>

б) пострегистрационные исследования эффективности лекарственного препарата, если понимание заболевания или клиническая методология показывают, что предыдущие оценки эффективности требуют существенного пересмотра.

Таким образом, пункт 118 Правил регистрации Союза дает регуляторам возможность пересмотреть не только безопасность,

но и эффективность лекарственного препарата по одному, нескольким или всем показаниям к применению, в т. ч. на основании того, что «понимание заболевания или клиническая методология показывают, что предыдущие оценки эффективности требуют существенного пересмотра». Эта норма особенно актуальна для старых лекарств, эффективность которых при многих показаниях с позиций современных знаний в области клинической медицины подвергается сомнению⁵.

При этом сама ежегодная процедура переоценки соотношения «польза – риск» должна выполняться в соответствии с процедурой, детально описанной в разделе VIII «Подтверждение регистрации (перерегистрации) лекарственного препарата» Правил регистрации Союза. В пункте 146 указанного раздела приводятся основания для отказа в сохранении регистрации, в числе которых:

а) **сохранение следующих серьезных рисков для здоровья, связанных с применением лекарственного препарата на момент подтверждения регистрации (перерегистрации): доказанное неблагоприятное соотношение «польза – риск» или выявленное отсутствие терапевтической эффективности при соблюдении условий применения лекарственного препарата, описанных в утвержденной ОХЛП;**

<...>
недостовверные или **неактуализированные** данные регистрационного досье, сопровождающие заявление на подтверждение регистрации (перерегистрацию);

<...>
в) **невыполнение** держателем регистрационного удостоверения обязательств по фармаконадзору или **обязательств в рамках процедуры регистрации на условиях.**

Наконец, раздел X «Приостановка, отзыв (отмена) регистрационного удостоверения, или ограничение применения, или внесение изменений в условия регистрационного

⁴ В соответствии с пунктом 1 Правил регистрации Союза собирательная формулировка «процедуры, связанные с регистрацией» используется для обозначения любой из следующих процедур: подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье, экспертизы, приведения в соответствие, приостановки и отмены регистрации, ограничения применения лекарственного препарата и выдачи дубликата регистрационного удостоверения.

⁵ См. также статью Р.Р. Ниязов, А.Н. Васильев и др. Проблемы прорывной терапии и ускоренной регистрации в России и ЕАЭС. Ремедшум. 2018 г., №21, с. 6–20. doi: 10.21518 / 1561-5936-2018-11-6-20, в которой описывается некоторая несогласованность между процедурами условной регистрации и регистрации на условиях, введенных в Правила регистрации Союза.

удостоверения» Правил регистрации Союза замыкает регуляторный цикл. Так, пункт 159 предусматривает, что:

Уполномоченный орган приостанавливает действие регистрационного удостоверения или ограничивает применение лекарственного препарата в следующих случаях:

- не подтверждено положительное соотношение «польза – риск» при переоценке соотношения «польза – риск», проводимой ежегодно уполномоченным органом (экспертной организацией) в соответствии с пунктом 117 настоящих Правил;

<...>

- не выполнены держателем регистрационного удостоверения обязательств в соответствии с пунктами 116 и 118 настоящих Правил, установленные уполномоченным органом (экспертной организацией). При этом вслед за приостановкой может – на основании пункта 160 Правил регистрации Союза – последовать отмена регистрационного удостоверения, если держателем регистрационного удостоверения не будут выполнены требования об исправлении сложившейся ситуации.

Тем самым формируется полноценный регуляторный цикл, а уполномоченные органы получают действенный инструмент в отношении лекарственных препаратов с недоказанной безопасностью или эффективностью. При этом Правила регистрации Союза являются сбалансированными, поскольку дают держателям регистрационных удостоверений возможность соответствующим образом реагировать на выдвигаемые дополнительные требования и отстаивать свои интересы в рамках цивилизованных процедур снятия разногласий.

ИНФОРМАЦИЯ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ

Информация о лекарственном препарате является важным аспектом приведения в соответствие. Под информацией о лекарственном препарате (product information,

labeling) в регуляторных документах обычно понимается совокупность сведений, сопровождающих лекарственный препарат, адресованных потребителю и медицинскому работнику и предназначенных для правильного назначения и применения лекарственного препарата, чтобы обеспечить положительное соотношение «польза – риск». Информация о препарате включает (1) общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП), предназначенную для медицинского работника, (2) листок-вкладыш (ЛВ), предназначенный для потребителя (син.: инструкция по медицинскому применению), и (3) маркировку – информацию, наносимую на упаковку препарата. Указанные три документа подлежат представлению в составе модуля 1, т.е. требуют оформления в соответствии с пунктами 171 и 175 Правил регистрации Союза.

Оценка ОХЛП и неразрывно связанного с ней листка-вкладыша во время экспертизы в рамках приведения в соответствие может привести к опротестованию части или всех показаний к применению и других условий применения (например, возрастного диапазона, режима дозирования и т.п.) без прямого затрагивания модулей 4 и 5. Очевидно, что в случае опротестования всех показаний к применению лекарственный препарат не может быть одобрен в рамках процедуры приведения в соответствие.

Кроме того, требования к ЛВ и ОХЛП, оформленные в качестве самостоятельного документа Союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии №88 от 3 ноября 2016 г., предусматривают совпадение ОХЛП и ЛВ воспроизведенных, биоаналогичных и гибридных лекарственных препаратов с таковыми оригинального/референтного лекарственного препарата. При этом, принимая во внимание, что для воспроизведенных, гибридных

и биоаналогичных лекарственных препаратов оригинальными/референтными признаются истинные оригинальные препараты⁶ (т.е. лекарства, впервые разработанные и выведенные на мировой фармацевтический рынок, безопасность и эффективность которых подтверждена данными, приведенными в приложении №1 к Правилам регистрации Союза), любое отличие в ОХЛП или ЛВ приводимого в соответствие воспроизведенного, биоаналогичного или гибридного препарата потребует соответствующего научного обоснования. В зависимости от характера отличий они могут обосновываться исключительно (1) технологией производства (например, различия в составе вспомогательных веществ или упаковке), гибридной лекарственной препарат в отношении дозировки или лекарственной формы; (2) предоставленными доклиническими и клиническими данными, достаточными для подтверждения безопасности и эффективности в отношении показаний, не заявленных в ОХЛП оригинатора; (3) объемом трансфера показаний для биоаналогичных лекарственных препаратов; (4) действием правовых ограничений в отношении объектов интеллектуальной собственности, связанных с исключительным правом на результаты клинических исследований; (5) собственными данными фармаконадзора в отношении частоты развития тех или иных нежелательных реакций и профиля безопасности лекарственного препарата и т.д.

ЗАМЫСЕЛ СОЗДАНИЯ ЕДИНОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ СОЮЗА И РАЗУМНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРАВА

Осмысляя правовые положения о приведении в соответствие требованиям Союза, можно отметить некоторую кажущуюся противоречивость ряда норм, содержащихся в разделе XIII Правил регистрации Союза. Для правильного понимания

⁶ Соответствующие положения приведены в Правилах регистрации Союза, Правилах проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов Союза и Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств Союза.

необходимо не только рассматривать их в контексте остального содержания Правил регистрации Союза и других документов, принятых в рамках Соглашения, но также учитывать общий замысел создания единого рынка лекарственных препаратов Союза, который сформулирован в преамбуле Соглашения:

Государства – члены Евразийского экономического союза <...>

признавая, что лекарственные средства относятся к социально значимой продукции <...>

ставя целью укрепление здоровья населения государств-членов путем обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарственным средствам <...> признавая целесообразность проведения скоординированной политики в сфере обращения лекарственных средств с учетом взаимной заинтересованности в обеспечении гарантий безопасности, эффективности и качества лекарственных средств для жизни и здоровья людей, охраны окружающей среды, жизни и здоровья животных и растений, предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей...

Таким образом, применяя Правила регистрации и другие документы фармацевтического права Союза на практике, необходимо всегда исходить из базовых целей, которые закреплены в Соглашении. Ими являются охрана здоровья населения путем обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарствам.

Вместе с тем, признавая, что Правила регистрации Союза предоставляют регуляторам достаточный арсенал средств обеспечения такого доступа, следует **обдуманно** подходить к использованию жестких регуляторных рычагов. В первую очередь, необходимо отказаться от формального подхода к оценке комплектности досье на приведение в соответствие и воздержаться от неизбирательного требования дословного соблюдения стандартов подтверждения безопасности и эффективности без учета значения

лекарственного препарата для здравоохранения и международного медицинского опыта его применения. Такой подход полностью согласуется с замыслом Соглашения, которое нацелено на сохранение на рынке ценных для здравоохранения лекарственных препаратов.

Очевидно, что категория «ценный для здравоохранения» носит в некоторой степени субъективный характер, и перед командой экспертов, работающих с очередным досье на приведение в соответствие, всякий раз будет вставать вопрос о полезности лекарственного препарата для пациентов и медицинских работников. Однако следует помнить, что эксперты и уполномоченные органы государств – членов Союза, принимающие решение, не находятся в вакууме, важны активные коммуникации с клиническими обществами, включая зарубежные. В отношении большинства действующих веществ существует значительный опыт применения при различных медицинских состояниях, у различных категорий людей, при различных путях введе-

придерживаться продвигаемого ВОЗ подхода о признании результатов экспертизы авторитетных лекарственных регуляторов [2]. Причем признание результатов экспертизы можно распространить и ретроспективно на приводимые в соответствие лекарственные препараты. Например, можно принять подход, который бы определял глубину оценки безопасности и эффективности в рамках приведения в соответствие, возможности установления пострегистрационных мер, назначения пострегистрационных исследований эффективности и пересмотра соотношения «польза – риск». Такой подход может заключаться в проверке факта наличия действующего вещества (или комбинации веществ) приводимого в соответствие лекарственного препарата в реестре одобренных лекарств FDA [3], EMA [4], MHRA [5] и CBG [6]. При этом необходимо учитывать путь введения (возможно, и лекарственную форму), показания к применению, дозы и режимы дозирования. Отсутствие действующего вещества хотя бы в одном из указанных

[...необходимо всегда исходить из базовых целей, которые закреплены в Соглашении. Ими являются охрана здоровья населения путем обеспечения доступа к безопасным, эффективным и качественным лекарствам]

ния и режимах дозирования. Кроме того, не следует игнорировать опыт других стран. Общеизвестно, что сильные с научной точки зрения регуляторные ведомства существуют в США, ЕС в целом и в его отдельных государствах-членах (Соединенное Королевство, Германия, Нидерланды, Швеция), в Австралии, Японии и т.д., к результатам экспертизы которых прислушиваются эксперты иных регуляторных органов (безусловно, есть исключения, но в целом присутствие большинства лекарственных препаратов на их рынке обосновано с научной точки зрения). Так, принимая решение о глубине экспертизы, вполне уместно

четыре реестров должно повлечь за собой более глубокую экспертизу вопросов безопасности и эффективности (доклинических и клинических исследований). Если действующее вещество включено хотя бы в один из указанных четырех реестров (или других реестров, выбранных на основании качества научной экспертизы соответствующих регуляторов, ведущих такие реестры), но путь введения, показания к применению или режимы дозирования приводимого в соответствие лекарственного препарата отличаются от указанных в них, регуляторам государств-членов следует принять меры для максимально возможной

гармонизации с указанными эталонными реестрами.

Ориентироваться на зарубежные реестры, очевидно, следует только в отношении профилей безопасности и эффективности действующего вещества, но не его качества и качества лекарственного препарата, его содержащего. Качество каждого лекарственного препарата устанавливается и подтверждается в индивидуальном порядке на основании конкретных используемых исходных и сырьевых материалов, конкретной технологии производства, стратегии контроля и т.д. По этой же причине оценка качества лекарственного препарата должна всегда осуществляться в индивидуальном порядке на основании данных, представленных заявителем. Именно поэтому модуль 3 «Качество» подлежит полноценной экспертизе (в т. ч. с полным переоформлением документации по качеству) в рамках приведения в соответствие.

При этом важно учитывать, что клинические исследования для обоснования биоэквивалентности, а также доклинические и клинические исследования для обоснования био-

сталкиваться с формально неполным/некомплектным досье, например в случае таких старых лекарств, как парацетамол, гепарин, атенолол, амитриптилин и т.д., для которых могут отсутствовать многие доклинические и клинические исследования (в т. ч. может неоставаться административной документации в административном модуле 1.8.2), то отклонение такого досье по формальным признакам будет противоречить замыслу создания единого рынка лекарств с доказанными безопасностью, эффективностью и качеством. В данном случае под «старыми лекарствами» понимаются отнюдь не любые лекарственные препараты, производимые из давно известных активных (действующих) веществ. Речь идет о *лекарственных препаратах*, которые были зарегистрированы 25–30 и более лет назад, т. е. в тот период, когда только начинали формироваться международно признанные редакции правил надлежащих практик и стандартов разработки и оценки безопасности, эффективности и качества лекарственных препаратов. Вместе с тем считать таблетки парацета-

во время разработки и регистрации. Часть доклинических исследований требуется для обоснования начала клинической разработки, другие исследования нужны для обоснования продолжения клинической разработки, третьи – для обоснования регистрации [7–10]. Клинические исследования ранних фаз (безопасность и переносимость, определение диапазона доз, другие исследования IIa-фазы), как правило, необходимы для подготовки к подтверждающим исследованиям, поэтому сами по себе они не служат подтверждением безопасности и эффективности. Вместе с тем ненужность результатов тех или иных исследований в досье на приведение в соответствие должна быть обоснована (в модулях 2.4 и 2.5 соответственно). Например, при наличии клинического опыта становятся ненужными доклинические исследования общетоксических свойств, фармакологической безопасности и местной переносимости [9, 11]. Опыт применения на рынке также делает ненужными клинические исследования ранней безопасности и переносимости, проверки концепции и некоторых других. Вместе с тем следует помнить, что клинический опыт применения не может заменить недостающие данные о генотоксичности, репродуктивной токсичности и канцерогенности или данные о лекарственных взаимодействиях, влиянии на интервал QT и т.д. Однако и здесь нужен индивидуальный подход, поскольку, к примеру, исследования канцерогенности не требуются для краткосрочно применяемых лекарств, а исследования репродуктивной токсичности не требуются в случае лекарственных препаратов, предназначенных для применения у женщин без детородного потенциала [13].

Таким образом, отсутствие каких-либо данных не должно автоматически становиться причиной отказа от приведения в соответствие. Следует отказаться от формального подхода и стремиться к реализации принципов,

Отсутствие действующего вещества хотя бы в одном из указанных четырех реестров должно повлечь за собой более глубокую экспертизу вопросов безопасности и эффективности (доклинических и клинических исследований).

аналогичности – это исследования, которые направлены на подтверждение не безопасности и эффективности некоторого действующего вещества самого по себе, а на подтверждение качества воспроизведенного или биоаналогичного препарата, а точнее, качества, сопоставимого с качеством референтного препарата, в частности структурных и функциональных характеристик молекулы и готового препарата, поэтому они требуют соответствующей переоценки, так же как и документация модуля 3.

Таким образом, если при приведении в соответствие эксперты будут

мола в дозировке 200 мг, которые какой-либо производитель подает на регистрацию в 2019 г., «старым лекарством» можно только с точки зрения данных о безопасности и эффективности. Однако с точки зрения качества это новый (!) лекарственный препарат, и качество его предшественников не дает никаких сведений и гарантий в отношении того, что данный лекарственный препарат данного производителя будет удовлетворять потребителей своим сопоставимым качеством.

В связи с этим следует помнить, что доклинические и клинические исследования играют разную роль

заложенных Соглашением. В первую очередь, целесообразно ориентироваться на зарубежные реестры для понимания, какого рода лекарственный препарат приводится в соответствие (в т. ч. показания и условия его применения). Кроме того, следует учитывать принципы иерархии доказательств и проявлять готовность принимать научную аргументацию, обосновывающую отсутствие определенных данных. В случае воспроизведенных и биоаналогичных препаратов всегда необходимо располагать данными, подтверждающими биоэквивалентность и биоаналогичность, ибо соответствующие доклинические и клинические исследования подтверждают сопоставимость по качеству, которая служит основанием для экстраполяции профилей безопасности и эффективности с референтного препарата на воспроизведенный/биоаналогичный препарат. Повторимся, что сами по себе исследования биоэквивалентности/биоаналогичности не подтверждают ни безопасность, ни эффективность.

Другими словами, дух закона, сформулированный в Соглашении и выраженный в многочисленных документах, принятых в развитие его положений, предполагает нахождение на фармацевтическом рынке лекарств с доказанной безопасностью, эффективностью и качеством, что соответствует не только интересам охраны здоровья населения, но и развитию науки и инноваций в фармацевтике и биотехнологии, а также способствует повышению конкуренции, сохранению оптимального уровня цен на лекарства и повышению отдачи от здравоохранения за счет устранения неэффективных технологий восстановления и поддержания здоровья. При этом следует помнить, что вся система фармацевтического права Союза является результатом последовательной и непрерывающейся работы не только регуляторов пяти государств – членом Союза, но и представителей отечественной

фармацевтической отрасли, равно как и зарубежных компаний, а также исследователей и ученых, которые на протяжении многих лет работают в составе рабочей группы по формированию общих подходов к регулированию обращения лекарственных средств в рамках Союза. Документы, создаваемые рабочей группой с целью реализации заложенных Соглашением принципов, проходят сложную процедуру согласований, включая общественное обсуждение, и выражают консенсуальную позицию регуляторов, отрасли и ученых Союза. Теперь проделанная работа должна подкрепляться взвешенным принятием соответствующих мер в рамках планомерной добросовестной работы и регуляторов, и фармацевтической отрасли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармацевтическое право Союза, основанное на Соглашении, принятых и планируемых к принятию документах, призвано устранить противоречия в подходах к регулированию обращения лекарственных препаратов, действующих в рамках национальных правил государств-членов, гармонизировать их с международными стандартами с учетом современного понимания этиологии и патофизиологии заболеваний, достижений фармакологии, технологий производства, материаловедения, биостатистики и т.д. Согласованы и реализуются два подхода, призванные изменить сложившуюся ситуацию: (1) проспективный, предусматривающий соответствие новых регистрируемых лекарственных препаратов новым правилам, и (2) ретроспективный, предполагающий доведение ранее зарегистрированных лекарственных препаратов до соответствия новым требованиям.

Очевидно, что сегодня на рынке присутствуют лекарственные препараты, не имеющие прочной доказательной базы применения при некоторых или даже всех состояниях, отраженных в их инструкциях по медицинскому применению.

В связи с этим государствами – членами Союза был создан цивилизованный механизм выведения с рынка лекарств с недоказанной, сомнительной эффективностью или безопасностью. Этот механизм предполагает не только разовый пересмотр регистрационных досье с оценкой безопасности и эффективности всех ранее зарегистрированных лекарственных препаратов, но и планомерную систематическую работу по непрерывной переоценке баланса пользы и рисков лекарственных препаратов в случае возникновения серьезных сомнений в клинической целесообразности их применения. Хочется надеяться, что процедура приведения в соответствие позволит, например, еще раз внимательно рассмотреть лекарственные препараты, зарегистрированные по национальной норме «более 20 лет» без каких-либо клинических исследований, даже если с научной точки зрения были нужны исследования биоэквивалентности *in vivo*, а также повторно убедиться в качестве воспроизведенных лекарственных препаратов.

Предвидя большой объем работы для всех участников рынка, держатели регистрационных удостоверений и регуляторы уже сейчас должны начать продумывать стратегию приведения в соответствие, проработать имеющиеся пробелы, думать о проблеме недостающих доклинических и клинических данных.

Подводя итог, хочется призвать все заинтересованные стороны руководствоваться здравым смыслом, а не пытаться сохранить старые препараты/их показания на рынке путем манипулирования процедурами приведения в соответствие в надежде, что уполномоченные органы не заметят, пойдут на поводу у заявителей, соглашаясь с их доводами, и т.п. В Союзе созданы четкие правовые инструменты, призванные не допустить выход на рынок лекарств, не соответствующих современным требованиям безопасности, качества и эффективности.



ИСТОЧНИКИ

1. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.
2. Васильев А.Н., Реутская Л.А., Байдуллаева Ш.А., Горячев Д.В., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р. Качество лекарственных препаратов. Суть вопроса и зарубежный опыт. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2014;9:14-24.
3. Collaborative Procedure in the Assessment and Accelerated National Registration of Pharmaceutical Products and Vaccines Approved by Stringent Regulatory Authorities. Who Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 11 (2018; 54 pages). URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23456en/> (дата обращения: 26.04.2019).
4. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration (2019). URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/> (дата обращения: 26.04.2019).
5. Medicines Search. European Medicines Agency (2019). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> (дата обращения: 26.04.2019).
6. Medicines Information: SPC & PILs. UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2019). URL: <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/#retainDisplay> (дата обращения: 26.04.2019).
7. Geneesmiddeleninformatiebank. College ter beoordeling van geneesmiddelen (Medicines Evaluation Board of the Netherlands). URL: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::RP1:P0_DOMAIN,P0_LANG:H,NL (дата обращения: 26.04.2019).
8. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2009. Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human

9. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2011. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (ICH S6 (R1)). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf (26.04.2019).
10. Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов (проект). Правовой портал Евразийского экономического союза (Публичное обсуждение в рамках оценки регулирующего воздействия). URL: https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0102688/ria_23112017 (26.04.2019).
11. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»: главы 5.3 и 5.4. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации (2019). URL: <http://docs.cntd.ru/document/456026116/> (дата обращения: 26.04.2019).
12. Non-clinical documentation for mixed marketing authorisation applications. European Medicines Agency (2005). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/non-clinical-documentation-mixed-marketing-authorisation-applications> (дата обращения: 26.04.2019).
13. Васильев А.Н., Ниязов Р.Р., Гавришина Е.В., Драницына М.А., Куличев Д.А. Проблемы планирования и проведения доклинических исследований в Российской Федерации. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2017; 7-8:6-18.



VI **Общероссийская конференция с международным участием**
КОНТРАВЕРСИИ
неонатальной медицины и педиатрии
 Сочи
 гранд-отель «Жемчужина»

Неонатология

Становление перинатальной паллиативной помощи • Нутрициология в неонатологической практике. Новые рекомендации ВОЗ по продолжительности естественного вскармливания. Банки донорского грудного молока в РФ • Пребывание недоношенного с родителями в ОРИТ — междисциплинарное решение широкого спектра проблем. Обучение родителей как залог успеха выхаживания детей с ОНМТ и ЭНМТ • *Noli nocere!* Безопасные технологии респираторной поддержки • Противовирусный контроль, эпидемиологическая безопасность

Педиатрия

Микромиру — мир! Поиск компромисса в диалоге с микробиотой • Подводные камни практической иммунопрофилактики — 2019 • Азбука борьбы с полипрагмазией. Юридические аспекты рациональной фармакотерапии • Аллергические заболевания и их лечение в XXI веке • Редко встречаемые и орфанные заболевания: от трудного диагноза к адекватно организованной терапии

Организационные вопросы

Клиническая работа в контексте клинических рекомендаций — итоги первой половины 2019 года • Преемственность неонатальной и амбулаторной педиатрической службы — как обеспечить? • Непрерывное медицинское образование: виден берег в реорганизации процесса! • Традиционная переключка перинатальных центров. Обсудим наиболее эффективные подходы в отечественных реалиях • Контраверсии юридической ответственности и правовой защиты в педиатрии

Одновременно

12 —Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
СОЧИ — СЕНТЯБРЬ
 «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»
 7-10 сентября 2019 года



Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru. Сайты: praesens.ru, neoped.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens; группа в Фейсбуке: www.facebook.com/stpraesens; профиль в Инстаграме: [Instagram.com/statuspraesens](https://www.instagram.com/statuspraesens)

РЕКЛАМА