

Р.Р. НИЯЗОВ, А.Н. ВАСИЛЬЕВ, Е.В. ГАВРИШИНА, М.А. ДРАНИЦЫНА, Д.А. КУЛИЧЕВ
ООО «Центр научного консультирования»

10.21518 / 1561-5936-2018-11-6-20

ПРОБЛЕМЫ ПРОРЫВНОЙ ТЕРАПИИ И УСКОРЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ В РОССИИ И ЕАЭС



Сроки разработки и вывода на рынок лекарственных препаратов велики, в т. ч. в связи с необходимостью пошагового согласования многих аспектов с государственными органами. За рубежом в целях ускорения вывода на рынок лекарств, удовлетворяющих наиболее насущные нужды здравоохранения, созданы процедуры, позволяющие оптимизировать процессы согласования и принятия решений на основе предварительных данных. В России и ЕАЭС также есть необходимость в скором выводе на рынок лекарств, которые приносили бы пользу пациентам, однако текущие инфраструктурные и регуляторные реалии требуют глубокого осмысления преимуществ и недостатков ускоренных процедур и продуманного подхода к их внедрению. В работе проведен анализ зарубежных регуляторных подходов к обеспечению ускоренного доступа лекарственных препаратов на рынок и рассмотрены существующие препятствия в отечественной системе регулирования и возможные варианты их преодоления.

речь идет о лекарствах, т. е. веществах (включающих в себя в числе прочего клетки и ткани человека или животных, а не только продукты, получаемые путем химического или биотехнологического синтеза), создаваемых впервые и предназначенных для профилактики, лечения или диагностики заболеваний либо модификации, восстановления или замены функции организма человека, то указанный процесс обычно занимает 10–15 лет [1]. Логика разработки в целом строится на двух взаимосвязанных процессах:

1) на необходимости характеристики влияния нового ксенобиотика¹

ФОРМУЛИРОВКА ПРОБЛЕМЫ И ЗАМЫСЕЛ УСКОРЕННЫХ ПРОЦЕДУР

Создание и вывод на рынок продуктов, которые способны эффективно удовлетворять наиболее насущные нужды здравоохранения, требуют больших интеллектуальных, временных и материальных ресурсов. Если

Ключевые слова: *нужды здравоохранения, серьезные или жизнеугрожающие заболевания, прорывная терапия, ускоренная регистрация, научное консультирование, приоритетная экспертиза, биомаркеры, суррогатные конечные точки*

SUMMARY

Keywords: *healthcare needs, serious or life-threatening diseases, breakthrough therapy, expedited access, accelerated assessment, scientific advice, priority review, biomarkers, surrogate endpoints*

The time needed for the development and placing medicinal products on the market is rather long, which, among others, is due to the need for stepwise approval of many different aspects by the regulatory authorities. In other countries, procedures streamlining the approval and decision-making processes based on the preliminary data were instituted to accelerate the market access for medicines satisfying unmet healthcare needs. In Russia and the EAEU, there is also a need in the accelerated market access for the medicinal products, which are beneficial for the patients. However, the current infrastructure and regulatory environment need a great deal of reflection to assess advantages and drawbacks of the accelerated pathways, and a robust approach should be taken. In this paper, the analysis of the foreign regulatory procedures enabling the accelerated access for the medicinal products on the market has been performed, and current impediments within the domestic regulatory framework and the possible ways to overcome thereof have been discussed.

R.R. NIYAZOV, A.N. VASILIEV, E.V. GAVRISHINA, M.A. DRANITSYNA, D.A. KULICHEV
Center for Scientific Advice LLC
Issues of breakthrough therapy and accelerated market authorization in Russia and the EAEU

¹ Клетки человека также следует признать ксенобиотиком, даже если они являются аутологичными, поскольку, чтобы стать лекарством, они должны подвергнуться существенной модификации, которая, как правило, лишает их своих первоначальных свойств.

на организм человека (в т. ч. встречного влияния организма человека на ксенобиотик [фармакокинетика, иммуногенность, микрофлора]) и на подтверждении приемлемости таких характеристик при определенных условиях медицинского применения с точки зрения медицинского состояния, целевой популяции пациентов, дозы и режима дозирования, фармакогеномики и т. д.;

2) на необходимости установления объективных физико-химических, фармацевтических, биологических и микробиологических характеристик ксенобиотика и создания процессов его производства, чтобы в дальнейшем, не проводя доклинических и клинических испытаний, можно было на постоянной основе воспроизводить такой же ксенобиотик для целей будущего применения, ориентируясь только на такие объективные характеристики ксенобиотика и процесса его производства.

Объем стандартной доклинической и клинической разработки новых лекарств в общем виде описан в документах Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения: ICH M3 (R2), S6 (R1) и E8 [2–4]. Указанные документы переведены и инкорпорированы в фармацевтическое право Евразийского экономического союза (далее – Союз).

Такой подход иногда называют полным циклом разработки, и он подразумевает (за исключением сверхорфанных лекарств²) реализацию исследовательского проекта с привлечением сотен (что бывает редко), тысяч, а в некоторых случаях (вакцины, кардиологические лекарства) десятков тысяч человек [5]. Благодаря этому на рынок удастся выводить лекарства, польза которых обычно превышает риски в означенных условиях применения. При этом проблемы остаточных рисков, а также

новых угроз для безопасности (в т. ч. в связи с изменением парадигмы оказания медицинской помощи), возникающих в рамках пострегистрационного жизненного цикла лекарственного препарата, решаются с помощью методов фармаконадзора.

Вместе с тем на сегодняшний день в здравоохранении существует ряд нерешенных проблем, связанных с серьезными или жизнеугрожающими заболеваниями, которые продолжают наносить серьезный урон здоровью населения. Бремя таких заболеваний столь велико, что общество пришло к пониманию допустимости в некоторых случаях временно пожертвовать высокими стандартами подтверждения безопасности и эффективности, чтобы ускорить доступ на рынок новых препаратов, которые на начальных этапах разработки показали многообещающие результаты. Более того, научный прогресс в биомедицинских науках достиг такого уровня, когда в ряде случаев мы в состоянии предсказать успешность некоторой новой терапевтической стратегии, опираясь во многом на результаты предварительных исследований и полученного механистического понимания патофизиологии заболевания и фармакологии вещества, даже не располагая обширными опорными клиническими данными, которые валидировали бы гипотезы, выдвинутые в начале разработки.

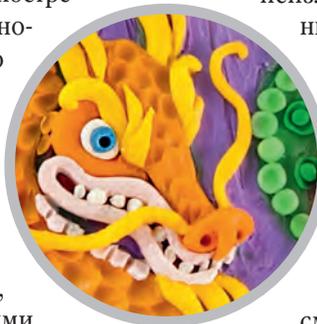
В связи с этим, руководствуясь гуманистическими соображениями и опираясь на современные достижения науки и техники, в ряде юрисдикций были предложены специальные процедуры, ускоряющие доступ на рынок продуктов, призванных решить наиболее насущные проблемы здравоохранения в лечении

серьезных заболеваний. Очевидно, что такие продукты должны быть либо первым методом лечения ранее неизлечимого заболевания, либо существенно превосходить существующие. Поскольку в нашей стране также ведется дискуссия о необходимости внедрения таких процедур, целесообразно рассмотреть зарубежные подходы и опыт применения процедур ускоренного доступа и проанализировать, как они могут преломляться в российской и евразийской действительности.

КЛЮЧЕВЫЕ КРИТЕРИИ

Начнем анализ с рассмотрения критериев, когда целесообразно обеспечить ускоренный доступ на рынок новых лекарств без убедительного подтверждения эффективности по твердым конечным точкам. Следует отдельно пояснить, что под таким подтверждением в США и Европейском союзе по умолчанию понимается получение убедительных статистически значимых, полученных **по меньшей мере в двух** опорных клинических исследованиях III фазы результатов, подтверждающих эффективность и безопасность, которые должны свидетельствовать о воспроизводимости выводов разработчика [6, 7]. Вместе с тем указанные руководства содержат критерии достаточности предоставления результатов одного опорного клинического исследования; такой подход является исключением и требует всестороннего обоснования. Например, вораксапар для лечения инфаркта миокарда был зарегистрирован в ЕС в 2015 г. на основании одного клинического исследования, в котором участвовало 26 000 пациентов; однако в 2017 г. препарат был отозван с рынка из коммерческих соображений [8].

Итак, можно выделить следующие квалификационные критерии возможности реализации программ ускоренного доступа: (1) серьезность



² Категория лекарств, предназначенных для лечения сверхредких заболеваний. Например, общее число пораженных таким заболеванием в отдельном взятом регионе или мире может составлять от десятков до сотен или тысяч, что гораздо ниже численного критерия орфанности.

состояния/заболевания, (2) неудовлетворенная нужда здравоохранения и (3) превосходство над доступными вмешательствами³. Определения указанных концепций лучше всего сформулированы в правовых и методических документах США, к которым и целесообразно обратиться.

Под *серьезным заболеванием или состоянием* понимается заболевание или состояние, связанное с морбидностью, оказывающей существенное влияние на повседневную жизнедеятельность. Краткосрочная и самоограничивающаяся морбидность, как правило, не будет достаточной; однако она может не быть необратимой при условии ее стойкости или возвратности. Решение о серьезности заболевания или состояния принимается клинически на основании влияния на такие факторы, как выживаемость, повседневная жизнедеятельность или вероятность того, что заболевание, если его не лечить, будет прогрессировать от менее серьезного к более серьезному состоянию [9].

Лекарство, нацеленное на серьезное заболевание, может: (1) улучшать диагностику или выявление такого заболевания, приводя к улучшению исходов, или (2) ослаблять/предотвращать серьезные нежелательные реакции на вмешательство, или (3) быть более безопасным по сравнению текущими вмешательствами, либо (4) предотвращать/снижать вероятность прогрессирования заболевания до более серьезных стадий [10].

Под *неудовлетворенной медицинской нуждой* понимается состояние, лечение или диагностика которого полноценно не обеспечивается с помощью доступной терапии. Она включает в себя непосредственную нужду некоторой популяции (например, в лечении серьезного заболевания, терапевтические возможности

которого ограничены) и долгосрочную потребность общества (например, в разработке лекарств для борьбы с антибиотикорезистентностью). Наличие такой нужды констатируется либо при полном отсутствии терапевтических возможностей, либо при их недостаточности (например, доступная терапия высокотоксична, плохо переносится, малоэффективна, высокоинвазивна или влияет только на симптомы, но не на причину развития заболевания и т.д.) [10].

Под *доступной терапией (существующим вмешательством)* следует понимать продукт (в т. ч. медицинское изделие, а не только лекарство), который: (1) одобрен для применения по показанию, регистрируемому/разрабатываемому для рассматриваемого нового лекарства, и (2) релевантен с точки зрения действующего стандарта оказания медицинской помощи при рассматриваемом состоянии (в России целесообразно ориентироваться на стандарты ведущих зарубежных научных обществ, таких как Американская академия неврологии или Международная противэпилептическая лига, поскольку действующие стандарты оказания медицинской помощи в России нередко не соответствуют общепринятым) [10].

Под *неудовлетворенной медицинской нуждой в Европейском союзе* понимается состояние, в отношении которого отсутствует зарегистрированный в Евросоюзе метод диагностики, профилактики или лечения либо – при наличии такого метода – по отношению к которому рассматриваемый лекарственный препарат будет обладать весомым терапевтическим преимуществом у пораженных лиц [11].

Очевидно, что если в России удовлетворительная доступная терапия отсутствует, но она есть за рубежом, то вместо разработки нового метода

целесообразно организовать воспроизведение или импорт существующего вмешательства.

ПОДХОДЫ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОБЛЕГЧЕННОГО ДОСТУПА

Обобщив зарубежный опыт, можно выделить три основных подхода к предоставлению *ускоренного доступа на рынок* продуктам, которые призваны решить насущные потребности здравоохранения и превосходят доступные вмешательства. Указанные подходы могут комбинироваться, поскольку они нацелены на разные фазы жизненного цикла лекарства.

Ускоренный доступ может достигаться с помощью:

- 1) сокращения длительности разработки, например, за счет использования облегченных предварительных стандартов подтверждения эффективности и (или) индивидуального подхода регулятора к разработчику;
- 2) сокращения длительности процедуры регистрации, выдвижения согласованных требований и (или) принятия документов к рассмотрению в приоритетном порядке.

Указанные способы могут реализовываться с помощью следующих административных процедур.

1. Усиленное административно-научное сопровождение регуляторным органом разработок, которые в предварительных доклинических и (или) клинических экспериментах показали свою перспективность в качестве вмешательства при серьезном состоянии и при этом могут обеспечить преимущество перед существующим стандартом оказания помощи. Сама разработка, равно как и регистрация, при этом может протекать как в обычном режиме и опираться на твердые конечные точки подтверждения эффективности с последующей обычной процедурой регистрации, так и подвергаться сокращению за счет использования, к примеру, суррогатных конечных точек, приоритетной или ускоренной регистрации.

Суть ускорения состоит в индивидуальном подходе регулятора к разрабатываемому продукту, предоставлении



³ Под *вмешательством* здесь и далее следует понимать некоторый комплекс методов (фармакологических и нефармакологических), направленных на профилактику, лечение или диагностику заболевания либо модификацию, восстановление или замену функции организма человека.

в распоряжение разработчика научных ресурсов, которыми обладает регулятор, и облегчении административного бремени за счет выделения регулятором менеджера проекта или целой проектной команды.

2. Снижение стандартов подтверждения эффективности для вывода на рынок за счет замены подтверждения положительного влияния на твердые конечные точки эффективности в рамках по меньшей мере двух опорных исследований III фазы на подтверждение влияния на биомаркеры/суррогатные конечные точки эффективности с последующим возможным окончательным (опорным) подтверждением эффективности на пострегистрационном этапе.

Суть ускорения состоит в сокращении длительности предрегистрационной разработки либо за счет использования валидированных суррогатных конечных точек эффективности, либо за счет использования суррогатных конечных точек

с последующим постре-

гистрационным

получением

опорного дока-

зательства

эффективно-

сти. С практи-

ческой точки

зрения это озна-

чает, как правило,

непроведение иссле-

дований III фазы на *предрегистрационном* этапе.

3. Сокращение сроков проведения регистрационных процедур как за счет сокращения продолжительности научной экспертизы, выдвижения согласованных требований, так и за счет снижения сроков принятия административного решения, а также приема заявления о регистрации к рассмотрению в приоритетном порядке.

Суть ускорения состоит либо в консолидации экспертных и административных ресурсов и сжатом выполнении соответствующих процедур, либо в приоритетном принятии заявления

о регистрации к рассмотрению, что может предполагать отсрочку начала экспертизы для «обычных» неприоритетных регистрационных досье. Также возможна коллаборация между регуляторами разных этапов жизненного цикла лекарственного препарата, например отвечающими за вывод на рынок и за включение в перечни возмещения.

Вместе с тем следует учитывать, что ускоренный доступ на рынок, т.е. возможность назначения и применения лекарства неограниченным кругом лиц (медицинскими работниками и пациентами соответственно)

без дополнительного согласования регулятором, если это соответствует критериям, означенным в информации о лекарственном препарате, не является единственным способом получения пациентами доступа к потенциально эффективным лекарствам. В частности, за рубежом действуют так называемые программы *расширенного доступа к лекарствам, находящимся на этапе клинической разработки*. Подобное применение иногда называют сочувственным (сострадательным, *compassionate use*).

В частности, в статье 83 Регламента (ЕС) № 726/2004 Европейского союза приводится следующее определение сочувственного применения: «...предоставление лекарственного препарата... – из соображений сочувствия – группе пациентов с хроническим или серьезным инвалидизирующим заболеванием либо

с заболеванием, которое является жизнеугрожающим и не поддается удовлетворительному лечению с помощью зарегистрированного лекарственного препарата. Рассматриваемый лекарственный препарат должен быть либо объектом заявления

о регистрации, либо изучаться в клинических исследованиях».

В США различные варианты предоставления пациентам доступа к незарегистрированным лекарствам или разрешения на применение лекарств вне рамок системы фармаконадзора (если наложены строгие ограничения на реализацию) собирательно называются расширенным доступом к исследуемым лекарствам

в целях терапевтического применения и регламентируются

секциями 312.300–312.320

титула 21 свода федеральных регламентов.

В зависимости от числа нуждающихся доступ

может предоставляться:

1) отдельным пациентам, в т.ч. в экстренных ситуациях;

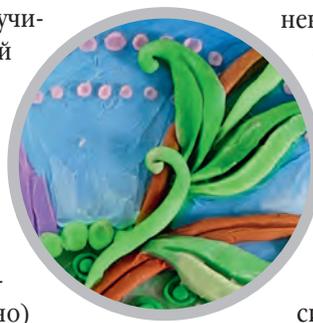
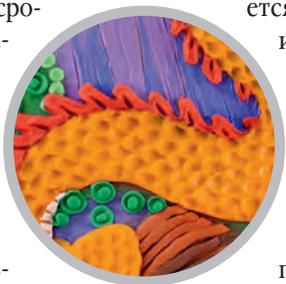
2) популяциям со средним числом пациентов. В данном случае лекарство либо не разрабатывается в связи с недостаточной [для получения опорных доказательств] численностью пациентов, либо пациенты, нуждающиеся в лекарстве, не соответствуют критериям отбора в клинические исследования. Кроме того, такое применение возможно, если препарат зарегистрирован, но отсутствует на рынке, например в связи с невыполнением условий регистрации;

3) в рамках терапевтического протокола или терапевтического IND (investigational new drug application). В этом случае вся клиническая разработка должна быть завершена, а препарат должен находиться на экспертизе в целях регистрации.

Общими критериями для возможности предоставления расширенного доступа являются:

1) лечимые пациенты имеют серьезное или представляющее непосредственную угрозу жизни заболевание либо состояние, при этом отсутствует сопоставимая или удовлетворительная альтернативная терапия для диагностики, мониторинга или лечения заболевания либо состояния;

2) потенциальная польза для пациентов оправдывает потенциальные риски вмешательства, а сами потенциальные риски не являются необоснованными в контексте лечимого заболевания



или состояния, и 3) предоставление исследуемого лекарства для запрашиваемых целей не скажется на начале, проведении и завершении клинических исследований, которые могут обосновывать одобрение на сбыт для расширенного доступа или иным образом препятствовать потенциальной разработке расширенного доступа.

Принципиальное отличие программ ускоренного доступа на рынок от программ расширенного доступа состоит в том, что в первом случае преследуется цель скорейшего вывода на рынок лекарства, нужного здравоохранению, тогда как во втором случае преследуется цель предоставления или продолжения предоставления доступа пациентам к лекарствам, которые не зарегистрированы, например, если они являются последней надеждой, поскольку доступные методы не помогли. Видится,

что программы расширенного доступа могли бы работать и у нас, позволяя, с одной стороны, обеспечивать пациентов нужными лекарствами, а с другой – осуществлять достаточный надзор за ними.

Рассмотрим далее конкретные меры по предоставлению *ускоренного доступа (expedited access)* на рынок в разных юрисдикциях. Вопросы *расширенного доступа (expanded access)* далее подробно рассматриваться не будут.

СИТУАЦИЯ В США

Правовое оформление процедур обеспечения ускоренного доступа, как правило, достаточно лаконичное. Например, в США программам ускоренного доступа посвящена одна небольшая секция (секция 506) Федерального закона о продуктах питания, лекарствах и косметике

(ФЗПЛК), две небольшие секции титула 21 свода федеральных регламентов и еще одна небольшая секция ФЗПЛК – в отношении приоритетной экспертизы [12, 13]. Кроме того, Администрация по продуктам питания и лекарствам США (FDA) опубликовала одно процессуальное руководство, в котором интерпретируются нормы законодательства и описываются подходы агентства к работе с заявлениями о предоставлении ускоренного доступа.

В США используются следующие виды программ ускоренного доступа (табл. 1) [10].

Несмотря на относительно небольшую нормативно-правовую базу, FDA проводит интенсивную работу по поддержке разработчиков, предоставляя свою научную консультативно-методическую помощь, которой обладает этот мощнейший

ТАБЛИЦА 1 Программы ускоренного доступа (США)

Название программы	Критерии	Способы ускорения (методы FDA)
Скоростная магистраль (fast track)	1. Лечение серьезного/жизнеугрожающего заболевания 2. Лекарство обладает потенциалом удовлетворения насущной медицинской нужды	1. Регулярные встречи с FDA с целью детального обсуждения объема требуемой разработки, дизайна исследований, использования биомаркеров и т. п. Число встреч может превышать стандартное число встреч для обычных лекарств 2. Постепенная экспертиза, предусматривающая поэтапную проверку получаемых результатов (rolling review) 3. Возможность приоритетной экспертизы
Прорывная терапия (breakthrough therapy)	1. Лечение серьезного/жизнеугрожающего заболевания 2. Предварительные клинические данные свидетельствуют, что лекарство может значительно улучшить клинически значимую конечную точку по сравнению с доступными вариантами терапии	1. Интенсивная методическая помощь начиная с I фазы; использование комплексных/альтернативных дизайнов 2. Организационная приверженность с участием руководства агентства 3. Постепенная экспертиза 4. Возможность приоритетной экспертизы
Ускоренное одобрение (accelerated approval)	1. Лечение серьезного/жизнеугрожающего заболевания 2. Лекарство в целом обладает достаточным преимуществом перед существующими методами лечения 3. Лекарство оказывает влияние на (а) суррогатную конечную точку, которая обоснованно вероятно предсказывает клиническую пользу, или (б) клиническую точку, поддающуюся более раннему измерению, нежели необратимая смертность или морбидность (НСМ), которая обоснованно вероятно предсказывает влияние на НСМ или другую клиническую пользу	Регистрация на основании подтверждения влияния на суррогатную конечную точку или промежуточную конечную точку, которая обоснованно вероятно прогнозирует клиническую пользу лекарства, т. е. без опорного подтверждения эффективности
Приоритетная экспертиза (priority review)	1. Лечение серьезного/жизнеугрожающего заболевания 2. Лекарство в случае его регистрации будет обеспечивать большую безопасность или эффективность	Сокращение времени экспертизы с 10 до 6 месяцев (с 300 до 180 дней)

регулятор, включающий около 18 000 сотрудников.

Кроме того, для оказания поддержки разработчикам FDA (совместно с Национальными институтами здоровья США, NIH) подготовило и продолжает пополнять обширную научно-методическую документацию, которая содержит требования, предъявляемые к биомаркерам, различным видам биомаркеров и суррогатных конечных точек при разных заболеваниях/состояниях, критериям их квалификации в качестве таковых, критериям признания достаточности получаемых данных об эффективности [14, 15].

В частности, один только документ, разъясняющий такие понятия, как «биомаркер» (и его разновидности), «конечная точка», «суррогатная конечная точка», «суррогатная конечная точка – кандидат», «обоснованно вероятная суррогатная конечная точка», «валидированная суррогатная конечная точка», «промежуточная конечная точка» и т.д., занимает 61 страницу [16], на русском языке этот документ имеется в открытом доступе [17].

Следует также учитывать, что сами по себе программы «Скоростная магистраль», «Прорывная терапия» и «Приоритетная экспертиза» не предусматривают сокращение объемов разработки с точки зрения стандартов подтверждения эффективности (т.е. в принципе требуется два опорных исследования III фазы либо обоснование достаточности меньшего объема клинических данных, равно как и вся предыдущая разработка, см. выше), а после регистрации и выхода на рынок к ним предъявляются стандартные пострегистрационные фармаконадзорные и иные требования, определяемые свойствами лекарств, заболеваниями, целевыми популяциями и т.п., но не участием в указанных программах ускоренного доступа.



В случае ускоренного одобрения (регистрации) ситуация иная, ибо лекарство выходит на рынок на основании неполного установления эффективности. В этом случае необходимы специальные регуляторные меры, которые обязывали бы разработчика полноценно подтверждать эффективность (и безопасность) в соответствии с действующими стандартами, устранив остаточную неопределенность относительно баланса пользы и рисков применения лекарственного препарата. Как правило, предусматривается, что на момент подачи заявления о регистрации/проведения экспертизы разработчик уже инициировал такие клинические исследования и активно их проводит. Такая регуляторная мера предусмотрена секцией 314.510 титула 21 свода федеральных регламентов США. Кроме того, секция 314.530 указанного титула предусматривает облегченные процедуры отмены регистрации и вывода с рынка лекарственных препаратов, зарегистрированных в ускоренном порядке на основании неполного подтверждения эффективности, если разработчику в итоге не удалось доказать эффективность либо он не выполнил всю пострегистрационную программу испытаний, которая была согласована в момент регистрации и стала условием получения разрешения на сбыт, или если имеются иные основания подозревать, что рассматриваемое лекарство небезопасно или неэффективно в согласованных условиях применения.

Наконец, следует понимать, что ускорение доступа не подразумевает обычно кардинальное сокращение программы разработки с 8–10 лет до 2–3. Так, по данным FDA, в 2012–2016 гг. программы ускоренного доступа позволили добиться сокращения времени выхода на рынок (если считать с момента начала клинической разработки) в среднем примерно на 10,5 мес., но в случае прорывной терапии – на 4,8 года [18].

СИТУАЦИЯ В ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ

В Европейском союзе также существуют меры, обеспечивающие ускоренный доступ на рынок лекарств, значимых для здравоохранения, называемые там «ранний доступ» (*early access*) или «адаптивные пути» (*adaptive pathways*). Регуляторная система Европейского союза в области вывода лекарств на рынок не менее сложна, чем в США, что объясняется как комплексным характером проблем, которые она призвана решать, так и сложным политическим устройством этого надгосударственного образования.

В частности, некоторые разновидности процедур ускоренного доступа закреплены в законодательстве (большой частью только в общесоюзном, но не национальном), другие являются добровольными и осуществляются под эгидой ЕМА.

Ниже мы рассмотрим существующие процедуры, в т. ч. и не связанные с ускоренным доступом, но созвучные по названию с такими процедурами, поскольку наличие последних может вызывать путаницу при небрежном использовании соответствующих терминов и понятий. Кроме того, некоторые европейские процедуры по названиям похожи на американские, кардинально отличаясь от последних по сути, что еще больше может затруднять понимание действующих регуляторных процессов. Наконец, ряд евразийских процедур имеют схожие названия с европейскими процедурами, что может окончательно запутать неподготовленного читателя. В связи с этим целесообразно детально охарактеризовать европейские процедуры.

В ЕС нормативная база программ раннего доступа относительно небольшая, но несколько больше, чем в США. В частности, в дополнение к правоустанавливающим документам (табл. 2), принятым Европейским парламентом и Советом ЕС, в отношении условной регистрации Европейской комиссией принят небольшой регламент [11], а в отношении ускоренной экспертизы

Таблица 2 Программа ускоренного доступа (ЕС)

Название программы	Критерии	Способы ускорения (методы ЕМА/ национальных регуляторов)/комментарий
Условная регистрация (conditional marketing authorisation) (ст. 14(7) Регламента (ЕС) № 726/2004)	<p>1. Лекарственные препараты:</p> <p>(а) для лечения, профилактики или диагностики серьезных, инвалидизирующих заболеваний либо жизнеугрожающих заболеваний, или</p> <p>(б) для применения в экстренных ситуациях в ответ на угрозу здоровью населения, или</p> <p>(с) орфанные.</p> <p>2. Условия:</p> <p>(а) [предварительный] баланс пользы и рисков положительный;</p> <p>(б) у заявителя будет возможность предоставить полные клинические данные после регистрации;</p> <p>(с) будут удовлетворены неудовлетворенные медицинские нужды;</p> <p>(д) польза для здоровья населения вследствие доступности лекарственного препарата на рынке перевешивает риск, обусловленный сохраняющейся необходимостью предоставления дополнительных данных.</p>	<p>1. Регистрация в отсутствие опорного подтверждения эффективности и (или) положительного баланса пользы и рисков.</p> <p>2. Возможность участия в других программах раннего доступа.</p> <p>3. Только в рамках централизованной процедуры.</p> <p>4. Ежегодное обновление (подтверждение) регистрации, пока не будет получено опорное подтверждение эффективности</p>
Регистрация в исключительных случаях (marketing authorisation in exceptional circumstances) (ст. 22 Директивы 2001/83/ЕС и ст. 14(8) Регламента (ЕС) № 726/2004)	<p>1. Невозможность предоставить всесторонние данные об эффективности и безопасности в нормальных условиях, поскольку:</p> <p>(а) показания столь сверхредкие, что невозможно получить всестороннее доказательство, или</p> <p>(б) современный уровень научных достижений не позволяет получить всесторонние сведения, или</p> <p>(с) сбор таких сведений противоречил бы общепринятым принципам медицинской этики.</p> <p>2. Условия:</p> <p>(а) держатель регистрации обязан завершить согласованную программу исследований в установленный срок;</p> <p>(б) отпуск только по рецепту;</p> <p>(с) соответствующие указания в информации о препарате.</p>	Не является разновидностью раннего доступа
Регистрация на условиях (marketing authorisation subject to conditions) (ст. 21а Директивы 2001/83/ЕС)	Любой лекарственный препарат. Регулятор считает целесообразным обеспечить усиленный контроль на пострегистрационном этапе.	Не является разновидностью раннего доступа. Предусматривает право регулятора налагать на держателя регистрации пострегистрационные обязательства, например о проведении пострегистрационных исследований, или принятия усиленных фармаконадзорных мер
Ускоренная экспертиза (accelerated assessment) (ст. 14(9) Регламента (ЕС) № 726/2004)	1. Лекарственный препарат представляет существенный интерес с точки зрения здоровья населения, в частности, с позиций терапевтической инновации.	Срок экспертизы сокращается с 210 до 150 календарных дней
Приоритетные лекарства (priority medicines, PRIME) (не предусмотрена законодательством и является инициативным проектом ЕМА)	<p>1. Лекарственный препарат направлен на удовлетворение неудовлетворенных медицинских нужд.</p> <p>2. Лекарственный препарат обладает терапевтическими преимуществами перед существующими вариантами терапии.</p>	<p>1. Усиленное научное консультирование.</p> <p>2. Стартовое совещание в ЕМА.</p> <p>3. Специально назначенный докладчик (член одного из комитетов ЕМА), отдельно выделенное контактное лицо в ЕМА.</p> <p>4. Возможность ускоренной экспертизы</p>

ТАБЛИЦА 2 (окончание) Программа ускоренного доступа (ЕС)

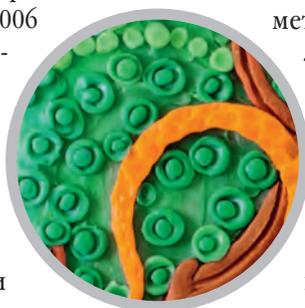
Название программы	Критерии	Способы ускорения (методы ЕМА/ национальных регуляторов)/комментарий
Параллельное научное консультирование ЕМА с Европейской сетью оценки технологий здравоохранения (EUnetHTA)	Лекарственный препарат: 1) имеет новый механизм действия; 2) нацелен на жизнеугрожающее или инвалидизирующее заболевание; 3) решает неудовлетворенную потребность здравоохранения	1. Консолидированная позиция регуляторов, отвечающих за оценку пользы и рисков (ЕМА) и условия выхода на рынок и включения в программы возмещения (EUnetHTA). 2. Ускорение консультаций. 3. Улучшенная координация между регуляторами

в рамках централизованной регистрации принято процессуальное руководство ЕМА [19]. Вместе с тем, как и в США, на веб-портале ЕМА размещены обширные методические и информационные материалы.

Что касается основной программы ускоренного доступа, то следует учитывать, что путь условной регистрации достаточно сложен: за десять лет работы данного правового инструмента – с 2006

по 2016 г. – с его помощью ранний доступ получили всего 30 лекарств, из которых 11 перешли из разряда условной в стандартную регистрацию, 17 остаются условными с ежегодной переоценкой баланса пользы и рисков, 2 отозваны.

В случае PRIME в ЕМА создана большая научно-административная инфраструктура, состоящая из 4 комитетов: Комитета по лекарственным препаратам для медицинского применения (CHMP) – для основной массы лекарств; Комитета по передовым терапиям (CAT) – для генных и клеточных продуктов/регенеративной медицины (почти половина заявок на участие в PRIME); Комитета по орфанным лекарственным препаратам – в случае орфанных лекарств (COMP); Педиатрического комитета (PDCO) – если лекарство нацелено на применение у детей. То есть в некоторых случаях могут подключаться 2–3 или даже все 4 комитета. Основную консультативную помощь оказывает рабочая группа по научному консультированию



(SAWP), которая вправе привлекать членов других рабочих групп, занимающихся отдельными направлениями (онкология, вакцины, биотехнология, неврология и т.п.). Кроме того, разработчик получает индивидуальное административное сопровождение.

В агентстве, как и в американском регуляторе, ведется активная работа в области квалификации новых методологий разработки лекарств, включая био-маркеры [20].

Наконец, следует отметить, что регуляторы в США и ЕС имеют специальные подразделения по поддержке компаний малого и среднего бизнеса. Основной задачей таких подразделений является усиленная консультативная поддержка и помощь в ориентировании в сложных научных и регуляторных требованиях, налаживании контактов с ведущими специалистами; такие компании также вправе претендовать на получение бесплатной помощи регуляторов или по сниженным ценам [21, 22]. Посредством этих механизмов разработчики из небольших компаний могут получить дополнительную помощь в рамках программ ускоренного/раннего доступа.

Наконец, следует отметить, что зарубежные регуляторы активно участвуют в различных публичных проектах по разработке лекарств, задачей которых является обеспечение максимально быстрого доступа пациентов к безопасным, эффективным и качественным лекарствам,

решающим важные проблемы современного здравоохранения. В числе прочих к таким проектам относятся C-Path, IMI, DIA, AdaptSmart и т.д.

СИТУАЦИЯ В РОССИИ

Формально в России программы ускоренного доступа не действуют (кроме ускоренной экспертизы), но в реальности все обстоит несколько иначе. Для понимания текущей ситуации и установления необходимости и возможности реализации процедур ускоренного доступа рассмотрим еще раз способы ускорения с точки зрения российской действительности, а именно сроки разработки лекарственных и осуществления регистрационных процедур, стандарты подтверждения эффективности/положительного баланса пользы и рисков, активное консультирование.

Первое, продолжительность стандартной процедуры экспертизы в России составляет 110 рабочих дней, что примерно соответствует 150 календарным дням. Таким образом, обычная процедура экспертизы в России равна по продолжительности ускоренной процедуре экспертизы в Евросоюзе (150 дней) и короче американской приоритетной экспертизы (180 дней). Более того, в России предусмотрена процедура ускоренной экспертизы в отношении определенных категорий лекарств, она занимает всего 80 рабочих (112 календарных) дней. Сроки экспертизы у нас *одни из самых коротких в мире*, при этом постоянно поступают предложения об их еще большем сокращении, тогда как необходимо, наоборот, принимать меры по увеличению продолжительности

процедуры и повышению ее качества. Еще большее сокращение процедуры ставит под сомнение саму необходимость института научной экспертизы лекарств перед их выводом на рынок.

Отведение столь коротких сроков означает, что экспертиза перманентно проводится в авральном режиме, что, естественно, сказывается на качестве проводимой работы и является одной из причин текущей рыночной ситуации. Поэтому при обсуждении ускорения всегда необходимо понимать, что за этим кроется увеличение нагрузки на экспертов, которая в силу неоптимальной организации работы и так является запредельной. За рубежом вопрос ускорения экспертизы и приоритетного рассмотрения важен потому, что есть понимание, что экспертный ресурс не безграничен, что для оптимального прохождения экспертных процедур необходимо хорошо планировать работу. Например, ЕМА рекомендует не позднее чем за 7 месяцев уведомлять агентство о намерении подать заявление о регистрации. Это нужно, чтобы ЕМА смогло правильно организовать свои экспертные ресурсы, согласовать ход экспертизы с заседаниями рабочих групп и комитетов, учесть предстоящие праздники и т.д. Аналогичный подход действует и в FDA, т.е. нельзя подать заявление о регистрации без согласования с регулятором.

В нашей стране ситуация противоположная. Подача заявлений о регистрации происходит без согласования с регулятором и без учета операционных возможностей экспертов. Принимаются все документы (при их минимальном соответствии требованиям) без расстановки приоритетов, назначения сроков начала процедуры и без понимания конечности экспертного ресурса (иначе можно было бы перейти на более понятное календарное планирование сроков экспертизы). Это приводит к тому, что экспертно-регуляторные

возможности всегда находятся на пределе, поскольку считается, что большое число заявлений о регистрации (независимо от их качества) – это хороший показатель.

Второе, в России четкие стандарты подтверждения эффективности (необходимости проведения по меньшей мере двух клинических исследований III фазы, согласованно подтверждающих положительное клинически и статистически значимое влияние на твердые конечные точки) не сформулированы.

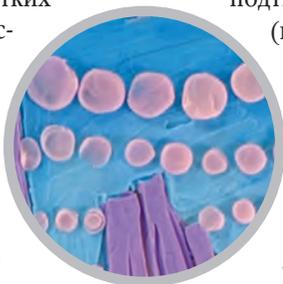
Более того, доклиническая и клиническая разработка рассматриваются не как исключаящий отбор наиболее безопасного и эффективного кандидатного лекарства, а как некоторая разрешительная процедура с обязательным изучением лекарства в трех фазах клинических исследований, причем каждая фаза мысленно приравнивается к одному исследованию. В результате большинство лекарств, разработанных в нашей стране и в других странах с недостаточным регулированием, вышли на наш рынок без проведения полноценной разработки (на основании 2–3, редко 4 клинических исследований с участием в общей сложности зачастую не более 100–200 человек). Тогда как для выхода на европейский или американский рынок нередко проводятся 15–30 клинических исследований с участием тысяч и десятков тысяч человек. Например, даже в случае с софосбувиром, который в США шел по программе «прорывная терапия», а затем подвергся приоритетной экспертизе (в ЕС была ускоренная экспертиза), было проведено 23 предрегистрационных клинических исследования с участием 2 730 пациентов [23, 24]. Другими словами, в нашей стране большинство локально разрабатываемых лекарств нередко регистрируются без полноценной предрегистрационной (а равно и пострегистрационной) оценки особенностей

фармакокинетики и фармакодинамики в различных популяциях (женщины, мужчины, пожилые, дети, лица с хроническими заболеваниями, лица с генетическими особенностями метаболизма и т.п.), без оценки лекарственных взаимодействий и других внешних факторов, без должного изучения зависимости «экспозиция – ответ» и т.д.

Более того, нередко лекарства направляются на клиническую разработку без полноценной доклинической разработки. Так, часто отсутствуют или выполняются только на минимальном уровне механистические исследования для оценки связи с рецепторами-мишенями на модельных клетках и тканях с целью понимания биохимических процессов, запускаемых лекар-

ством; если таковые проводятся, то отсутствуют данные о валидности модели. Проблема недостаточной достоверности фармакологических исследований на животных широко признана [25].

Фармакокинетическая характеристика обычно неполная и ограничивается только данными плазменной концентрации и ее динамики с анализом только исходного соединения. Токсикологические исследования обычно проводятся только на грызунах (иногда с включением кроликов), тогда как стандартным вторым видом животных являются собаки или мини-пиги (в случае биологических лекарств – нечеловекообразные приматы); отсутствует токсикокинетическое сопровождение. Опорные токсикологические исследования проводятся, как правило, не в соответствии с GLP, установленной Организацией экономического сотрудничества и развития. Отдельно стоит отметить, что проводится минимальная биофармацевтическая разработка, что приводит к вводу в клиническую разработку лекарств с неоптимальными характеристиками абсорбции и биодоступности, а это сказывается на всей последующей разработке.



Таким образом, можно признать, что на сегодняшний день в России уже по умолчанию действует программа «ускоренное одобрение» или «условная регистрация», т.е. регистрация без полноценного подтверждения эффективности (при этом на держателя регистрации не накладываются обязательства о получении такого подтверждения на пострегистрационном этапе, см. далее); полное досье в его классическом понимании существует только в случае оригинальных препаратов, которые, помимо нашего рынка, также были выведены на строго регулируемые рынки. Следовательно, сначала необходимо четко сформулировать такие стандарты, обеспечить их соблюдение по умолчанию, а затем уже облегчать стандарты в тех случаях, когда это обосновано.

Наконец, у нас отсутствуют подходы и механизмы переоценки баланса пользы и рисков лекарственных препаратов, которые уже вышли на рынок, независимо от того, были ли в полном объеме соблюдены стандарты подтверждения безопасности и эффективности. В частности, в рамках подтверждения регистрации переоценка баланса пользы и рисков не предусмотрена, достаточно предоставить лишь периодический отчет о безопасности, в котором обычно указано, что никаких новых или ранее неизвестных нежелательных реакций не возникало. Возможность наложения каких-либо пострегистрационных обязательств вообще не предусмотрена.

Следует отметить, что в отсутствие законодательных критериев подтверждения эффективности эксперты могли бы проактивно формировать и доводить до разработчиков свои ожидания в отношении того, чего и с помощью каких исследований необходимо добиться в рамках разработки, опираясь на зарубежный опыт, поскольку многие аспекты подтверждения эффективности (так же как безопасности и качества) урегулированы если и не на уровне отдельных химических или фармакологических классов, то по меньшей мере на уровне терапевтических классов,

но пока по умолчанию не стали действительностью повседневной работы в нашей стране.

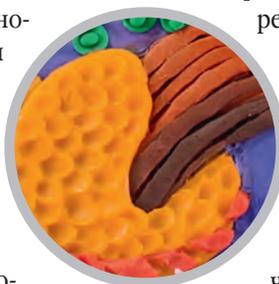
Третье, следует признать, что в настоящее время экспертная организация не обладает на системном уровне научным потенциалом, сопоставимым с научной мощью FDA, EMA или даже японского регулятора (PMDA). Отставание особенно заметно в области ранней доклинической и клинической разработки, трансляционной медицины, фармакогеномики, фармацевтического качества (включая вопросы проектирования качества (QbD), аддитивного производства [3D-печати] и непрерывного производства), биотехнологии, клеточной технологии и генной инженерии, биостатистики (включая комплексные дизайны), т.е. в тех дисциплинах, которые могут обеспечивать прорыв в фармакологии и медицине. В связи с загруженностью экспертов текущей работой слабо верится, что без существенной модернизации системы, обучения современным подходам и привлечения высококлассных специалистов удастся реализовать индивидуализированный подход к проектам, претендующим на статус «прорывная терапия», с предоставлением действительно полезной научно-регуляторной консультативной помощи и проведением поэтапной экспертизы с возможностью обоснованного использования суррогатных конечных точек и современных математических/биостатистических концепций.

На сегодняшний день нет (и не может быть) активного консультирования, хотя и существует реагирование на письма заявителей и даже изредка проводятся заседания с участием экспертов, но в рамках таких заседаний, как правило, происходит не научный диалог, в котором нуждаются разработчики, а обсуждение преимущественно регуляторных вопросов.

Лучшее, что могут делать в нынешней ситуации эксперты и разработчики, – обращаться к зарубежным

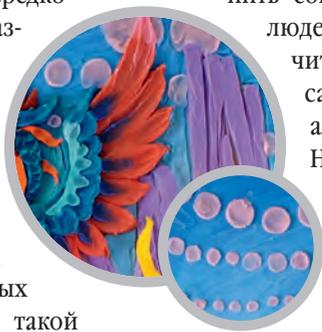
руководствам по разработке лекарств (FDA, EMA, ВОЗ), а также смотреть и воспроизводить индивидуальные программы разработки, описанные в публичных экспертных отчетах зарубежных регуляторов и статьях в научных журналах. Тот факт, что научное руководство EMA или FDA не имеет в России юридической силы, не отменяет ценность научных методов и критериев, которые в нем содержатся, поэтому ими следует пользоваться всем сторонам процесса, поскольку не приходится ожидать быстрого принятия аналогичного комплекса научных руководств в нашей стране. Даже несмотря на то что в рамках Евразийского экономического союза проводится активная работа в этом направлении, она все равно остается достаточно медленной и займет много времени. Вместе с тем, обсуждая вопрос правового оформления процедур ускоренного доступа, следует помнить, что PRIME (европейский эквивалент американской программы прорывной терапии) является всецело инициативным проектом EMA и не закреплен в фармацевтическом законодательстве ЕС. Другими словами, EMA – сверх ресурсов, предоставляемых ему для выполнения обязанностей, возложенных на него фармацевтическим законодательством ЕС, – изыскало научные, временные и экспертные ресурсы, чтобы оказывать научно-консультативную поддержку наиболее перспективным разработкам. При этом вопрос о возможности условной

регистрации (т.е. регистрации без опорного подтверждения эффективности) и ускоренной экспертизы решается уже в рамках действующего законодательства. Из этого следует, что у экспертной организации в принципе нет *юридических* препятствий для оказания научно-консультативной поддержки в случае инновационных «прорывных» технологий, однако правовые вопросы ускоренного доступа стоят далеко не на первом месте.



Кроме того, экспертное учреждение также могло бы оказывать поддержку компаниям малого и среднего бизнеса (не только в рамках программ ускоренного доступа), но в целом, действуя в общем русле текущих установок правительства России по поддержке малого и среднего предпринимательства. Именно в таких компаниях нередко проходят ранние этапы разработки инновационных технологий [26], поэтому подобная поддержка пришлась бы очень кстати. Здесь также полезно учесть зарубежный опыт, хотя следует признать, что обязанность зарубежных агентств по выполнению такой работы закреплена законодательно. Подобный бенчмаркинг был бы очень полезен.

Говоря о введении процедур ускоренного доступа, следует также учитывать, что в нашей стране нередко **буквально** интерпретируют положения фармацевтического законодательства, не оставляя место гибкости. Анализируя критерии и определения, составляющие правовую основу ускоренного доступа в ЕС и США, нельзя не отметить обилие таких оценочных формулировок, как «достаточно», «в целом», «значимо», «серьезное заболевание», «клинически значимый», «суждение», «обоснованно». У нас такие формулировки не любят, потому что они иногда могут оправдывать недобросовестное отношение к конкретному разработчику или заявителю. Вместе с тем в научных изысканиях, медицине и биологии (в которых многие явления неизбежно высоковариабельны и носят вероятностный характер, а протекающие процессы могут со временем изменяться, могут возникать долгосрочные непредвиденные исходы) нельзя сформулировать четкое правило, которое не имело бы исключений и которое можно было бы жестко соблюдать во всех ситуациях. Здесь требуется добросовестная оценка, научная дискуссия, коллегиальность и гласность, открытое обсуждение и обмен



мнениями, конструктивное реагирование на критику; нужны механизмы пересмотра решений при поступлении новых данных, воспроизведение экспериментов и другие подходы, позволяющие работать в условиях неустранимой неопределенности. Что касается желания получить четкие алгоритмы, нельзя не вспомнить современный афоризм: **людей, желающих получить четкий алгоритм, самих можно заменить алгоритмом.**

Например, в упомянутом выше руководстве по ускоренной экспертизе ЕМА [19] говорится, что: «...определение *существенного* интереса для здоровья населения отсутствует. Его обязан обосновать заявитель и оценить Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения в индивидуальном порядке. Обоснование, как правило, *может* содержать доводы в пользу притязания, что лекарственный препарат в *значительной* степени удовлетворяет неудовлетворенные медицинские потребности в поддержке и улучшении здоровья Сообщества, например за счет внедрения новых методов лечения или совершенствования существующих». При этом «...новый механизм действия или техническая инновация сама по себе необязательно являются весомым доводом, обосновывающим *существенный* интерес с позиций здоровья населения».

Научный процесс, каковым является разработка лекарства, трудно поддается жесткому административному регулированию, если не учитываются особенности медико-биологических и технологических процессов. Именно поэтому необходимо создать механизмы, которые вместо исключения упоминания оценочных формулировок позволяли бы генерировать качественное научное суждение. Такое возможно только при активном привлечении специалистов из медицины, биологии и фармации. Однако такие механизмы

действующей моделью не предусмотрены. Например, несмотря на законодательно оговоренную (с 2010 г.) возможность привлечения внешних экспертов, нам неизвестны случаи, когда внешние эксперты в России вносили бы вклад в экспертизу. Наконец, следует учитывать, что с 2021 г. единственным путем регистрации останутся процедуры Евразийского экономического союза, поэтому следует критично оценить необходимость разработки новых регуляторных процедур в рамках национальной административной модели вывода лекарств на рынок. Мы считаем, что более плодотворным будет сосредоточиться на совершенствовании евразийских процедур.

СИТУАЦИЯ В ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ

Говоря о Союзе, отметим, что описанная для России ситуация в той или иной мере характерна и для остальных государств-членов (Армения, Беларусь, Казахстан, Киргизия). Перед нашими странами стоят примерно одинаковые задачи в области совершенствования разработки, вывода на рынок и контроля нахождения на рынке лекарств для медицинского применения. Думается, что указанные задачи могли бы решаться более эффективно и результативно при объединении усилий под эгидой Евразийской экономической комиссии.

Переходя непосредственно к процедуре ускоренного доступа, подчеркнем, что в настоящее время в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств в Союзе (далее – Правила) [27] отсутствуют какие-либо положения по данному вопросу. Вместе с тем в них упоминаются «регистрация на условиях» и «регистрация в исключительных случаях» – два режима регистрации, скопированные из законодательства ЕС. Указанные процедуры, как отмечалось ранее, не являются процедурами ускоренного доступа, но их можно спутать с евросоюзной условной регистрацией, которая является таковой. В связи с этим целесообразно

рассмотреть, что по данному вопросу говорится в Правилах. Вопросы регистрации на условиях (т.е. стандартной регистрации без ускорения, но с наложением на держателя регистрации дополнительных обязательств) рассматриваются в разделе VII «Установление пострегистрационных мер (регистрация на условиях)» Правил. Причем содержащиеся в пункте 116 раздела VII положения почти дословно воспроизводят положения статьи 21а Директивы 2001/83/ЕС, которая посвящена регистрации на условиях. Далее в пункте 117 положения предыдущего пункта как бы развиваются, в частности, вводится процедура ежегодной переоценки баланса пользы и рисков, эквивалентная по своей сути подтверждению регистрации по истечении 5-летнего срока после регистрации. Следует отметить, что в первоисточнике, т.е. Директиве 2001/83/ЕС, такая норма в отношении регистрации на условиях отсутствует; в ЕС ежегодная переоценка баланса пользы и рисков предусмотрена в отношении регистрации в исключительных случаях, а не в отношении регистрации на условиях. И далее путаница еще больше усугубляется за счет положений (и названия) раздела 11 части II приложения № 1 к Правилам. В разделе говорится о регистрации на условиях, однако в оригинале (раздел 6 части II дополнения I к Директиве 2001/83/ЕС) раздел посвящен регистрации в исключительных случаях. Очевидно, что в Правилах необходимо вносить изменения, чтобы устранить путаницу и разделить две процедуры.

Условная регистрация в ЕС возможна только в рамках централизованной процедуры, поэтому в Директиве 2001/83/ЕС, на основании которой писались Правила, она не упоминается. Условная регистрация узаконена статьей 14(7) Регламента (ЕС) № 726/2004, являющегося правовой основой централизованной процедуры регистрации в ЕС. Поскольку при составлении Правил указанный документ не использовался, то и процедура условной регистрации в фармацевтическое право

Союза не попала. Следует отметить, что условная регистрация (т.е. на основании неполных данных об эффективности) специально была ограничена только централизованной процедурой, поскольку только в ее рамках ЕС располагает максимальными научными ресурсами для принятия решения о регистрации лекарств с не до конца доказанной эффективностью. Это следует учитывать и в нашем Союзе, если будет обсуждаться вопрос о введении процедур ускоренного доступа. В частности, в существующей правовой модели (т.е. в отсутствие централизованной регистрации) было бы целесообразно, чтобы экспертиза с целью предоставления ускоренного доступа осуществлялась в рамках обязательной децентрализованной процедуры с участием всех пяти государств-членов, чтобы можно было опираться на все наличные научные ресурсы, которыми обладают наши страны.

НЕДОСТАТКИ, ПРОБЛЕМЫ И ОТКРЫТЫЕ ВОПРОСЫ

Говоря об ускоренном доступе, необходимо осветить еще ряд аспектов, которые следует учитывать при принятии решения. В частности, нужно принимать во внимание, что новые разработки всегда являются более дорогостоящими, чем уже доступные виды терапии, при этом чем реже встречается заболевание, тем дороже лекарственный препарат [28]. На сегодняшний день даже страны с самым высоким достатком не в состоянии обеспечить всех проживающих в них людей передовыми достижениями фармацевтики, а для стран с более ограниченными ресурсами, как наша, данный фактор играет еще большую роль. При этом при принятии решений о возмещении следует гораздо более критично относиться к выбору в пользу лекарств, зарегистрированных ускоренно, т.е. на основании неполного подтверждения эффективности (данный аспект

может не очень хорошо осознаваться лицами, принимающими решение о возмещении) [29], а не лекарств, всесторонне подтвердивших свою безопасность и эффективность и обладающих понятным клиническим профилем. Видится, что выбор в пользу первых целесообразен только в отсутствие каких-либо терапевтических альтернатив и только если новая разработка действительно позволяет добиться существенного терапевтического прогресса, а предварительные данные являются убедительными.

Более того, многие лекарства, попавшие в программы ускоренной регистрации, предназначены для лечения орфанных/онкологических заболеваний и (или) являются лекарственными препаратами передовой терапии (генотерапевтическими или клеточными продуктами), нацеленными на небольшое число пациентов [30, 31], что вкупе с высокой ценой необходимо соотносить с их вкладом в здоровье населения [28]. В таких случаях целесообразны следующие мысленные эксперименты, чтобы расставить приоритеты и понять, к примеру, что лучше: закупить лекарства для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, которые продолжают оставаться основной причиной смертности в нашей стране; потратить деньги на профилактику и лечение ВИЧ и туберкулеза, которые наносят большой урон здоровью населения, или поддержать лекарства с не до конца подтвержденной эффективностью, которые будут адресованы относительно небольшой группе людей.

Вместе с тем, конечно, необходимо учитывать и бремя заболевания у отдельно взятого пациента; недопустимо оставлять без помощи людей, болезни которых причиняют им невыносимые страдания.

Говоря об отечественных разработках, необходимо также учитывать современное состояние отрасли и ее возможности по созданию инновационных технологий, способных



на качественном уровне улучшать диагностику, лечение или профилактику заболеваний. Наши возможности в этой области пока, к сожалению, довольно ограничены, и многие разрабатываемые продукты вряд ли можно признать заслуживающими ускоренного доступа в связи с их несоответствием ранее перечисленным критериям.

Отдельного упоминания заслуживают лекарственные препараты передовой терапии (в Союзе – высокотехнологичные лекарственные препараты), которые в нашей стране не признаются лекарствами и рассматриваются в качестве биомедицинских клеточных продуктов (БМКП). За рубежом лекарственные препараты передовой терапии составляют большую долю лекарств, заявляемых в качестве прорывной терапии/приоритетных. И у FDA, и у EMA есть специальные подразделения, которые занимаются только ими, причем общая канва регулирования – лекарственная, поскольку эти продукты особенны только технологией получения, тогда как стандарты подтверждения их безопасности и особенно эффективности в целом не отличаются от других лекарств. У нас же эта область никак не может получить достойного развития, в т. ч. потому, что произошло искусственное выделение БМКП из общего лекарственного регулирования, что не позволяет быстро перенести зарубежный опыт и в итоге негативно сказывается на всей области генотерапевтических и клеточных продуктов в нашей стране. Возможно, прорыва удастся добиться в рамках союзных процедур.

Оценивая эффективность ускоренного доступа, следует также рассмотреть взгляды научного и медицинского сообщества на его последствия. Не всеми ускоренный доступ воспринимается как нечто безусловно положительное. В частности, поступают аргументы о недостаточной реальной эффективности лекарств, зарегистрированных по суррогатным конечным точкам, особенно онкологических [32]. Отмечается относительно низкое качество исследований и их сомнительный дизайн [33]. Лекарства для лечения

неврологических и психиатрических нарушений (включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессию и т.д.), накладывающих очень большое бремя на сегодняшнее здравоохранение, чаще других «проваливают» подтверждение эффективности в исследованиях III фазы, что еще раз подчеркивает наше недостаточное понимание связи между доклиническими моделями, клиническими биомаркерами и твердыми конечными точками долгосрочной эффективности [34]. Проблемы использования суррогатных конечных точек также остро стоят для лекарственных препаратов, применяемых в терапии кардиологических, почечных и эндокринных нарушений, поэтому в этой области целесообразность использования ускоренного одобрения вообще ставится под сомнение [35, 36]. Учет приведенных недостатков критичен для понимания необходимости и условий внедрения процедур ускоренного доступа.

Наконец, следует учитывать, что выход на отечественный рынок современных лекарственных препаратов происходит гораздо позднее, чем в ЕС или США. Например, софосбувир был зарегистрирован у нас лишь спустя 2–2,5 года после его выхода на рынки США и ЕС. При этом объективных причин не пускать софосбувир на отечественный рынок не было. Таким образом, существенного прогресса можно добиться и за счет принятия мер по сокращению отставания в выходе новых зарубежных разработок в России и созданию благоприятной обстановки для скорого внедрения передовых технологий, например, как это делается в Японии [37] и Южной Корее. Ускорение может достигаться и на этапе регуляторного согласования клинических исследований [38]. Ранний выход на рынок новых технологий также будет стимулировать производителей генериков и биоаналогов.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Несмотря на перечисленные проблемы, нам кажется, что сами правовые инструменты ускоренного

доступа должны существовать, чтобы при необходимости – из соображений охраны здоровья населения – можно было быстро вывести на рынок продукты, удовлетворяющие неудовлетворенные нужды здравоохранения.

Однако правовые инструменты необходимо дополнить и другими мерами, чтобы процедуры могли в полную силу работать в интересах здоровья населения. Для этого, исходя из сегодняшних реалий, требуется принять следующие меры:

- ◆ укрепление научной инфраструктуры, повышение научного уровня как экспертизы, так и отрасли в целом (начиная с вузовского образования), в т. ч. создание благоприятной институциональной среды для появления прорывных технологий, которые признавались бы таковыми мировым сообществом, а не только локальными разработчиками;

- ◆ упорядочение приема заявлений о регистрации с учетом реальных возможностей экспертизы (и инспектирования) параллельно с внедрением более понятных и четко сформулированных общепринятых стандартов подтверждения безопасности, эффективности и качества, чтобы исключить подачу на экспертизу заведомо неполноценных досье (это позволит высвободить экспертные ресурсы для экспертизы «серьезных» лекарств);

- ◆ достижение консенсуса в отношении понимания сегодняшних неудовлетворенных потребностей здравоохранения (т.е. таких, которые не могут быть удовлетворены с помощью существующих технологий здравоохранения), которые могут быть удовлетворены за счет регистрации новых лекарств, при этом целесообразно ориентироваться на стандарты оказания помощи, сформулированные мировым сообществом;

- ◆ создание платформы для проведения научных дискуссий с участием ведущих специалистов в соответствующих областях, во время которых возможно было бы достижение вышеупомянутого консенсуса и которые позволяли бы в индивидуальном

порядке работать с каждым проектом, в т. ч. принимать решения в условиях неопределенности, оценивать достаточность подтверждения эффективности и формулировать требования для пострегистрационных исследований и т.д.;

◆ создание системы скрупулезного мониторинга лекарств, находящихся на рынке, используя самые передовые методы фармакоэпидемиологии и больших данных (big data), с участием всех заинтересованных сторон: регуляторов, отрасли, академического сообщества, медицинских работников и пациентов [39];

◆ запуск механизмов пересмотра регуляторных решений при появлении новых данных, свидетельствующих о необходимости принятия ограничительных мер или наложения дополнительных обязательств на разработчика;

◆ обеспечение глубокого понимания преимуществ и недостатков ускоренного вывода лекарств на рынок [40];

◆ внесение соответствующих изменений в законодательство с ориентацией на европейскую модель, поскольку фармацевтическое право Союза строится на основе соответствующего законодательства ЕС (но не отказываясь при этом от использования передовых правовых инструментов других юрисдикций), в частности, процедур, терминологии и критериев ускоренного доступа.

Поскольку для реализации вышесказанных мер потребуются немалые временные и иные ресурсы, пока

для вывода на рынок реальных прорывных инновационных технологий можно использовать предоставление раннего доступа, если таковой уже был дан одним из ведущих регуляторов (например, FDA или EMA). Это касается и отечественных разработок, степень соответствия которым условиям ускоренного доступа оценить собственными силами в нынешних условиях, к сожалению, очень сложно. В связи с этим заслужить доверие они могли бы, пройдя через соответствующие зарубежные процедуры, что было бы полезно и самим разработчикам – с точки зрения получения представления о современном уровне требований к инновационным продуктам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тема обеспечения ускоренного доступа на рынок лекарственных препаратов в последнее время довольно живо обсуждается в фармацевтической отрасли и регуляторной среде. Подобно многим другим регуляторным новшествам, основная информация о таких подходах поступает к нам из американской и европейской систем регулирования лекарственной сферы. Основной замысел таких процедур состоит в облегчении административного бремени, которым окутаны разработка и вывод на рынок лекарств для медицинского применения, но только в отношении тех из них, которые нацелены на удовлетворение острых нужд здравоохранения, если они могут быть удовлетворены

за счет вывода на рынок новых лекарств. В данной работе мы продемонстрировали такие зарубежные подходы и процедуры и постарались проанализировать последствия их приложения к текущим отечественным и евразийским реалиям. Очевидно, что для того, чтобы ускоренный доступ заработал в полную силу на пользу здравоохранения, предстоит выполнить большую работу по созданию соответствующих условий.

Важно понимать, что ускоренный доступ не самоцель, а один из инструментов охраны здоровья населения. К нему следует прибегать, если именно он является оптимальным вариантом улучшения здоровья людей, проживающих в нашей стране. Если с помощью альтернативных средств можно добиться больших успехов в улучшении здоровья населения, то новизна и модность процедур ускоренного доступа, а также коммерческие соображения разработчиков не должны служить основным аргументом в пользу их внедрения. Кроме того, необходимо учитывать текущие (вполне преодолимые) ограничения и барьеры, стоящие на пути внедрения программ ускоренного доступа.

Вместе с тем, если есть объективные признаки прорыва, то, конечно, необходимо максимально ускорить предоставление доступа таким лекарственным препаратам на рынок.



ИСТОЧНИКИ

1. Tufts CSDD, "Briefing: Cost of Developing a New Drug," http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_-_Nov_18_2014.pdf, Nov 2014 (доступ: 23.09.2018).
2. 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 Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (ICH M3(R2)). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf (23.09.2018).
3. 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/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf (23.09.2018).

4. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 1997. General Considerations for Clinical Trials (E8). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf (23.09.2018).
5. Duijnhoven R.G., Straus S.M.J.M., Raine J.M., de Boer A., Hoes A.W., De Bruin M.L. Number of Patients Studied Prior to Approval of New Medicines: A Database Analysis. *PLoS Med.* 2013 Mar; 10(3): e1001407. Published online 2013 Mar 19. doi: 10.1371/journal.pmed.1001407.
6. U.S. Food and Drug Administration (1998). Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072008.pdf> (дата обращения: 23.09.2018).
7. European Medicines Agency (2001). Application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study (CPMP/EWP/2330/99). URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/

- WC500003657.pdf (дата обращения: 23.09.2018).
8. European Medicines Agency (2015). European Public Assessment Report for Zontivity (voraxapar) (EMA/CHMP/671361/2015 Rev. 1). URL: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/zontivity> (дата обращения: 28.09.2018).
 9. Title 21, Chapter I, Subchapter D, Part 312, Subpart I, §312.300. Electronic Code of Federal Regulations. URL: https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=9b68ec1c8a822864a43f46c2627ce0a8&mc=true&node=se21.5.312_1300&rgn=div8 (дата обращения: 23.09.2018).
 10. U.S. Food and Drug Administration (2017). Expedited Programs for Serious Conditions—Drugs and Biologics. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf> (дата обращения: 23.09.2018).
 11. Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council (Text with EEA relevance). OJ L 92, 30.3.2006, p. 6–9. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1537833856212&uri=CELEX:32006R0507> (дата обращения: 25.09.2018).
 12. 21 USC 356: Expedited approval of drugs for serious or life-threatening diseases or conditions. Text contains those laws in effect on September 23, 2018. URL: <http://uscode.house.gov/view.xhtml?req=granuleid:USC-prelim-title21-section356&num=0&edition=prelim> (дата обращения: 24.09.2018).
 13. 21 CFR, Subpart H-Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses (current as of September 20, 2018). URL: <https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=4549523904af93d53e78a645cd55e24e&mc=true&node=sp21.5.314.h&rgn=div6> (дата обращения: 24.09.2018).
 14. U.S. Food and Drug Administration (2017). Drug Development Tools (DDT) Qualification Programs. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/default.htm> (дата обращения: 24.09.2018).
 15. U.S. Food and Drug Administration (2018). Drug Development Tool Programs and Initiatives. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm426815.htm> (дата обращения: 24.09.2018).
 16. U.S. Food and Drug Administration and U.S. National Institutes of Health (2018). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/pdf/Bookshelf_NBK326791.pdf (дата обращения: 24.09.2018).
 17. U.S. Food and Drug Administration and U.S. National Institutes of Health (2018). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource / Ресурс BEST (биомаркеры, конечные точки и другие инструменты). PharmAdvisor. URL: <http://pharmadvisor.ru/document/tr3877/> (дата обращения: 24.09.2018).
 18. Hwang T.J., Darrow J.J., Kesselheim A.S. The FDA's Expedited Programs and Clinical Development Times for Novel Therapeutics, 2012–2016. *JAMA*. 2017; 318(21): 2137–2138.
 19. European Medicines Agency (2016). Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement the procedure for accelerated assessment pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004 (EMA/CHMP/671361/2015 Rev. 1). URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500202629.pdf (дата обращения: 25.09.2018).
 20. European Medicines Agency (2018). Qualification of novel methodologies for medicine development. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0 (дата обращения: 25.09.2018).
 21. U.S. Food and Drug Administration and U.S. National Institutes of Health (2018). CDER Small Business & Industry Assistance (SBIA). URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/default.htm> (дата обращения: 25.09.2018).
 22. European Medicines Agency (2018). User guide for micro, small and medium-sized enterprises. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004134.pdf (дата обращения: 25.09.2018).
 23. U.S. Food and Drug Administration (2013). Drug Approval Package for Sovaldi (sofosbuvir) tablet, oral / Summary Review. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204671Orig1s000SumR.pdf (дата обращения: 28.09.2018).
 24. European Medicines Agency (2013). European Public Assessment Report for Sovaldi (EMA/CHMP/688774/2013). URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf (дата обращения: 26.09.2018).
 25. Wieschowski S., Chin W., Federico C., et al. Preclinical efficacy studies in investigator brochures: Do they enable risk–benefit assessment? *PLoS Biol.* 2018 Apr; 16(4): e2004879. doi: 10.1371/journal.pbio.2004879.
 26. Moscicki R.A. and Tandon P.K. Drug-Development Challenges for Small Biopharmaceutical Companies. *N Engl J Med.* 2017; 376:469–474. doi: 10.1056/NEJMra1510070.
 27. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Евразийская экономическая комиссия (2016). URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78 (дата обращения: 28.09.2018).
 28. Chabner B.A. Considerations About the Use of Biomarkers in Cancer Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Jan; 103(1): 25–27. doi: 10.1002/cpt.895. Epub 2017 Nov 14.
 29. Puthumana J., Wallach J.D., Ross J.S., Puthumana J., Wallach J.D., Ross J.S. *JAMA*. 2018; 320(3): 301–303. doi:10.1001/jama.2018.7619.
 30. Sherman R.E., Li J., Shapley S., Robb M., Woodcock J. Expediting drug development -- the FDA's new «breakthrough therapy» designation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 14; 369(20): 1877–80. doi: 10.1056/NEJMp1311439.
 31. European Medicines Agency (2018). PRIME: a two-year overview. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/report/prime-two-year-overview_en.pdf (дата обращения: 28.09.2018).
 32. Kim C., Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med.* 2015 Oct 19. doi:10.1001/jamainternmed.2015.5868.
 33. Naci H., Wouters O.J., Gupta R., Ioannidis J.P.A. Timing and characteristics of cumulative evidence available on novel therapeutic agents receiving Food and Drug Administration accelerated approval. *Milbank Q.* 2017; 357: 261–90. doi:10.1111/1468-0009.12261. pmid: 28589600.
 34. Kesselheim A.S., Hwang T.J., Franklin J.M. Two decades of new drug development for central nervous system disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2015 Dec; 14(12): 815–6. doi: 10.1038/nrd4793. Epub 2015 Nov 20.
 35. Marciniak Th.A., Serebruany V. Are drug regulators really too slow? *BMJ.* 2017; 357: j2867 doi: 10.1136/bmj.j2867.
 36. Bejan-Angoulvant T., Cornu C., Archambault P., et al. Is HbA1c a valid surrogate for macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes? *Diabetes Metab.* 2015 Jun; 41(3): 195–201. doi: 10.1016/j.diabet.2015.04.001. Epub 2015 May 6.
 37. Kogure S., Koyama N., and Hidaka Sh. Utilization of the Bridging Strategy for the Development of New Drugs in Oncology to Avoid Drug Lag. *J Clin Pharmacol.* 2017 Nov; 57(11): 1479–1490. doi: 10.1002/jcph.951. Epub 2017 Jun 19.
 38. Watters J.T., Pitzen J.H., Sanders L.J., et al. Transforming the Activation of Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Jan; 103(1): 43–46. doi: 10.1002/cpt.898. Epub 2017 Nov 6.
 39. Pinnow E., Amr S., Bentzen S.M., et al. Postmarket Safety Outcomes for New Molecular Entity (NME) Drugs Approved by the Food and Drug Administration Between 2002 and 2014. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Aug; 104(2): 390–400. doi: 10.1002/cpt.944. Epub 2017 Dec 20.
 40. Breckenridge A. & Liberti L. Accelerated approval of medicines: fit for purpose? *Nature Reviews Drug Discovery.* 2018; 17: 379–380. doi: 10.1038/nrd.2017.245.