

- Забавно, - сказал он похоронным тоном. - Именно тогда, когда ты решаешь, что хуже уже быть не может, перед тобой внезапно открываются новые горизонты.

Д. Адамс «Автостопом по галактике»

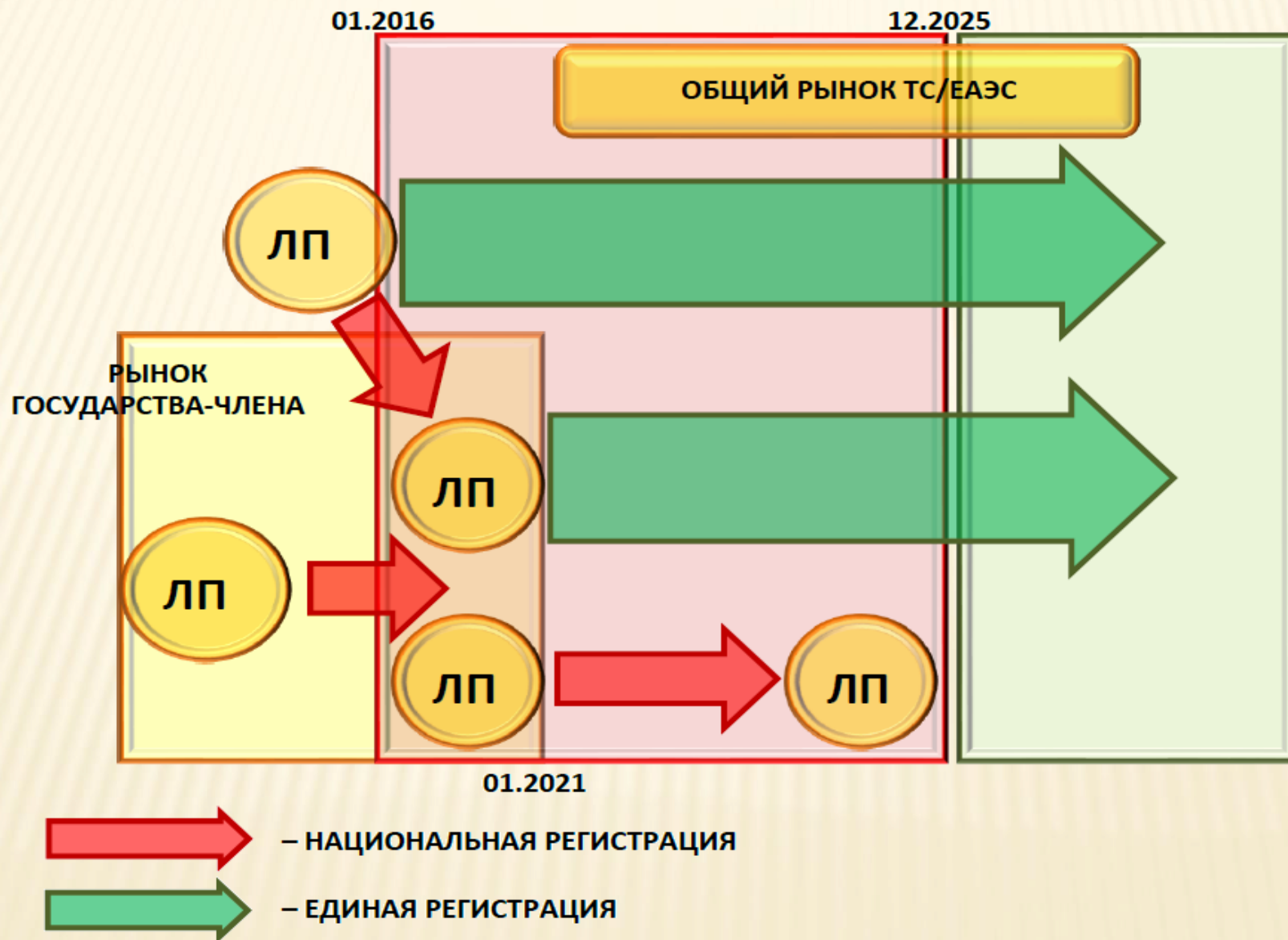
Щекин Д.А., Рождественский Д.А. к.м.н.
Евразийская экономическая комиссия

РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО ПРАВИЛАМ СОЮЗА. ПРОЦЕДУРА ПРИВЕДЕНИЯ ДОСЬЕ В СООТВЕТСТВИЕ С ПРАВИЛАМИ СОЮЗА

Вопрос 1

**СИСТЕМА РЕГУЛИРОВАНИЯ ЕДИНОГО РЫНКА
ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕАЭС.
ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГИСТРАЦИОННЫХ
ПРОЦЕДУР ДЛЯ ЕДИНОГО РЫНКА ЛС.**

РЫНОК ЛС В РАМКАХ РЕАЛИЗАЦИИ СОГЛАШЕНИЯ



ПРОЦЕДУРЫ РЕГИСТРАЦИИ

Единая процедура осуществляется в виде 2 вариантов:

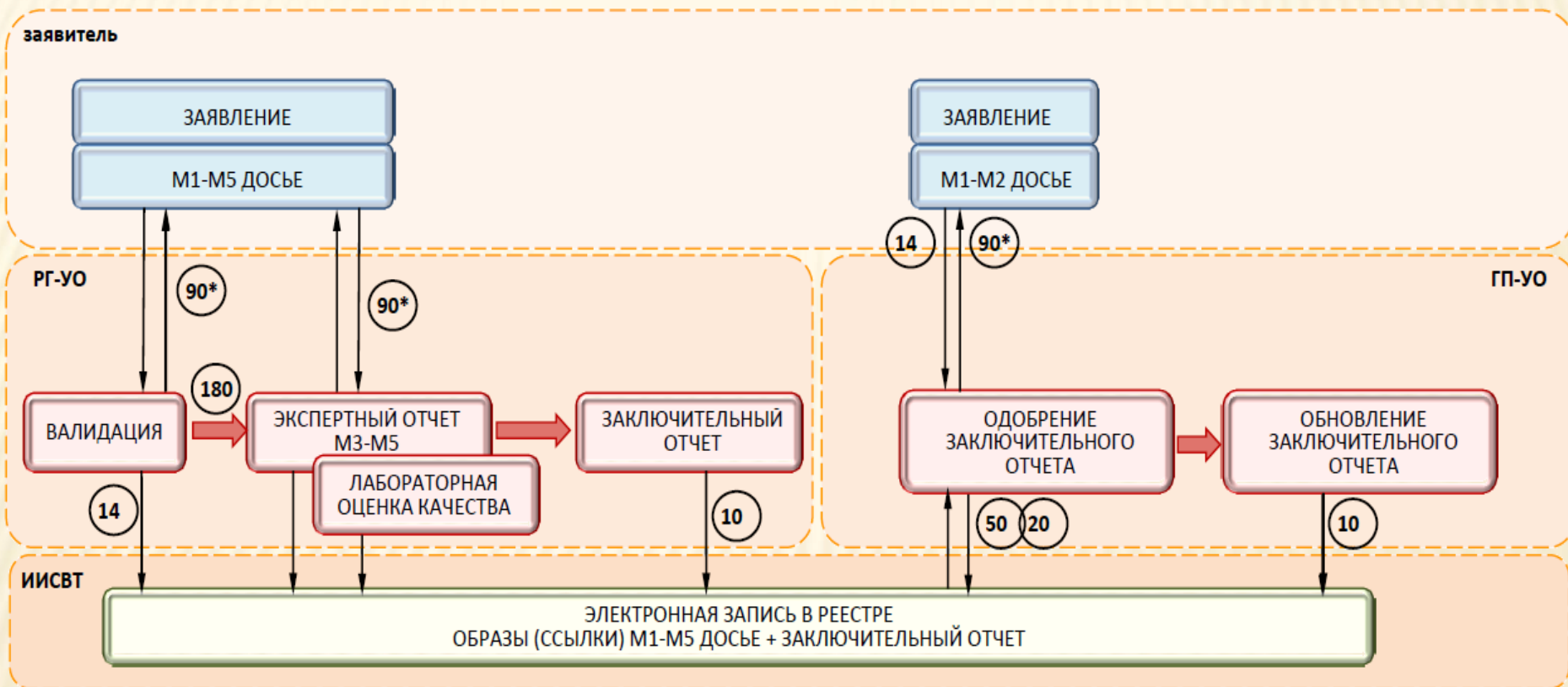
- 1) ПРОЦЕДУРА ВЗАИМНОГО ПРИЗНАНИЯ (ПВП) – с последовательной подачей досье Заявителем вначале в РЕФЕРЕНТНУЮ СТРАНУ, а затем в СТРАНЫ ПРИЗНАНИЯ.
- 2) ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ ПРОЦЕДУРА (ДП) – с одновременной подачей досье как в РЕФЕРЕНТНУЮ СТРАНУ так и в СТРАНУ ПРИЗНАНИЯ.



ОБЪЕМ ВЫПОЛНЯЕМЫХ РАБОТ:

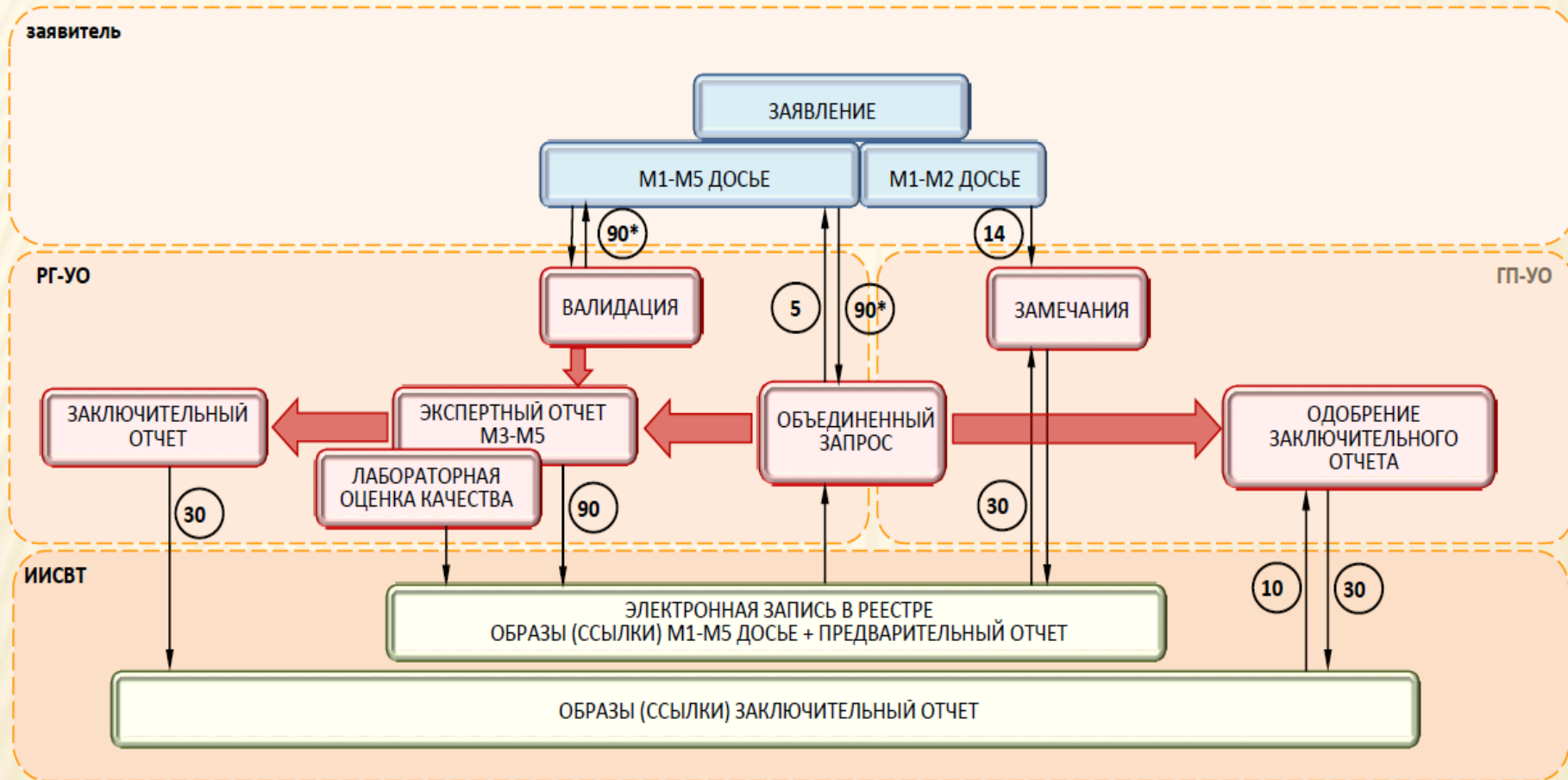
Работы	РС	СП
Оценка модуля 1-2 досье	+	+
Оценка модуля 3-5 досье	+	
Аналитические исследования	+	
Оценка экспертного отчета		+

РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ПРОЦЕДУРА ВЗАИМНОГО ПРИЗНАНИЯ



СХЕМЫ ПРОЦЕДУР РЕГИСТРАЦИИ В ЕАЭС

РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ ПРОЦЕДУРА



Вопрос 2

КЛЮЧЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕДУРАХ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕАЭС

КРИТЕРИИ ВЫБОРА РЕФЕРЕНТНОГО ГОСУДАРСТВА И ГОСУДАРСТВ ПРИЗНАНИЯ

РЕГИСТРАЦИОННАЯ СИТУАЦИЯ

КРИТЕРИИ ВЫБОРА РЕФЕРЕНТНОГО (РГ) И ГОСУДАРСТВ ПРИЗНАНИЯ (ГП)

1. Регистрация ЛП по ДЦП или ПВП

Заявитель может выбрать любое государство в качестве РГ.

- При ДЦП выбор ГП выполняется одновременно с выбором РГ.
- При ПВП выбор ГП осуществляется последовательно, в любые сроки, по решению заявителя, замена РГ при последующем подтверждении регистрации и внесении изменений в досье - невозможна.

2. Приведение ЛП в соответствие

Выполняется в рамках схемы ПВП

- Если ЛП зарегистрирован только в 1 государстве-члене то это государство является РГ.
- Если ЛП зарегистрирован в нескольких государствах-членах выбор РГ происходит из них.
- Государство, где ЛП не зарегистрирован не может быть выбрано РГ.

ФОРМАТ РУ ЕАЭС (ВЫБОРОЧНЫЕ ПОЛЯ)

ПОЛЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ	СОДЕРЖАНИЕ ПОЛЯ
Номер	ЛП-№ 123456-РГ-RU
Название держателя РУ	Один держатель
Дата	Срок 5 лет РГ, остаточный срок для ГП к моменту завершения процедуры
Лекарственная форма	Одно наименование
Дозировка(и)	Допускается указание линейки дозировок
Формы выпуска	Варианты выпуска потребительских упаковок
Информация о производителе	Площадка (площадки) осуществляющие: <ul style="list-style-type: none">• Производство ГЛФ• Первичную упаковку• Вторичную упаковку• Выпускающий контроль качества

Приложение № 17 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 3.11.16 № 78)

✘ Административные:

- + Некомплектна структура досье

✘ Объективные:

- + Эффективность (безопасность) не подтверждена представленными сведениями;
- + Качество не подтверждено представленными сведениями;
- + Методы и методики качества не воспроизводимы

✘ Результативные (экспертные):

- + Соотношение ожидаемой пользы к возможным рискам не является благоприятным
- + Назначенная инспекция не подтвердила соответствия надлежащим практикам
- + Представлены недостоверные сведения

ОБРЕМЕНЕНИЯ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

- ✘ Меры для обеспечения безопасного применения ЛП в систему управления рисками;
- ✘ Проведение пострегистрационных исследований безопасности лекарственного препарата;
- ✘ Установление дополнительных требований к регистрации лекарственного препарата и подаче сообщений о подозреваемых нежелательных реакциях;
- ✘ Другие условия или ограничения в целях безопасного и эффективного применения лекарственного препарата в соответствии с требованиями GVP;
- ✘ Проведение пострегистрационных исследований эффективности ЛП, для установления аспектов эффективности, которые не могут быть исследованы до его реализации;
- ✘ (*) Пострегистрационные исследования безопасности в случае наличия опасений по поводу рисков данного лекарственного препарата;
- ✘ (*) Пострегистрационные исследования эффективности, если понимание заболевания или клиническая методология показывают, что предыдущие оценки эффективности требуют существенного пересмотра.

Для таких ЛП:

1. РУ выдается на 5 лет, с последующим продлением на 5 лет и лишь затем бессрочно.
2. Ежегодно проводится переоценка соотношения польза/риск и при признании его неблагоприятным РУ отменяется (аннулируется).

Вопрос 3

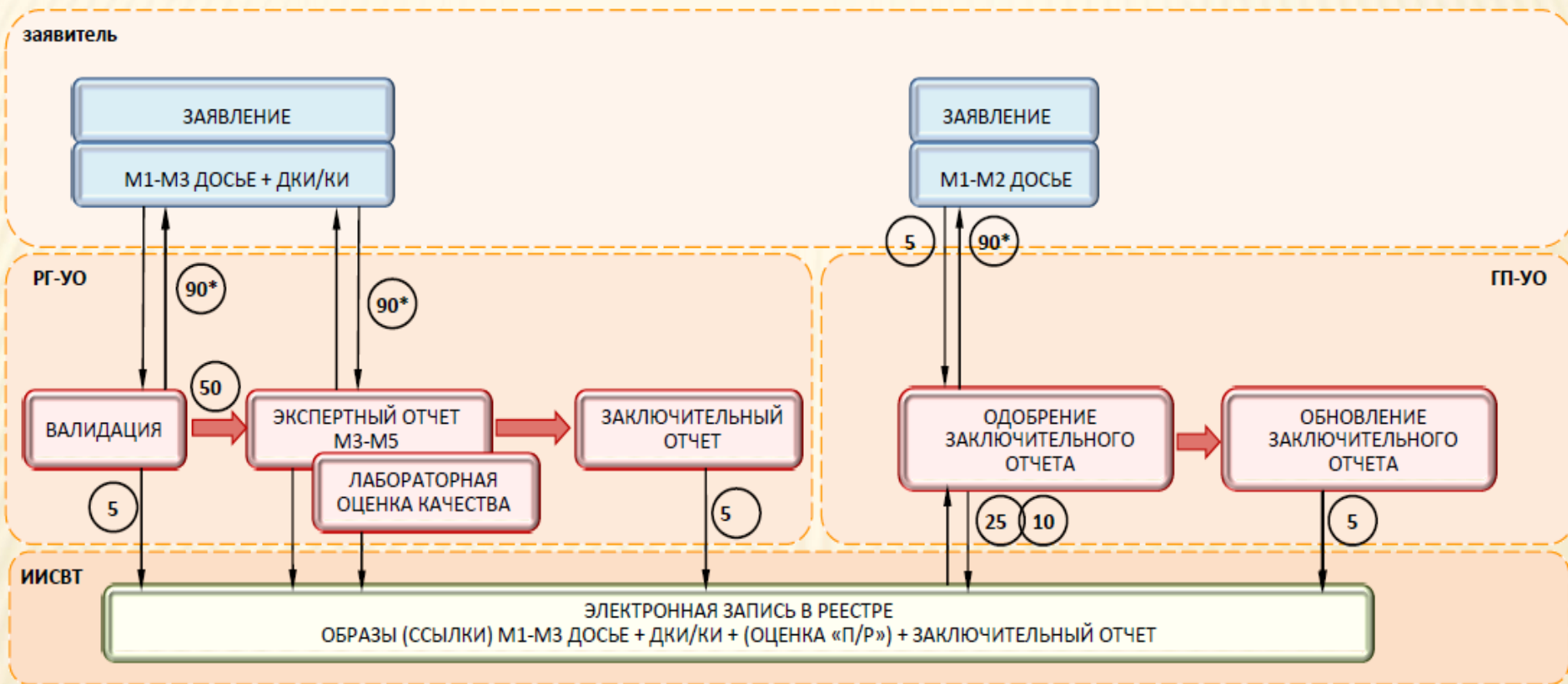
**СХЕМА ПРИВЕДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ
В СООТВЕТСТВИЕ С НОВЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ
(ДЛЯ УЖЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ХОТЯ БЫ В ОДНОЙ ИЗ СТРАН ЕАЭС).**

ПРОЦЕДУРА ПРИВЕДЕНИЯ ДОСЬЕ В СООТВЕТСТВИЕ С ТРЕБОВАНИЯМИ СОЮЗА ДЛЯ РАНЕЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВ

- ✘ Осуществляется в период с 01.01.2016 по 31.12.2025 г.
- ✘ Длительность процедуры 100 дней.
- ✘ Выбор референтного государства:
 - + при регистрации в одном государстве Союза – данное государство;
 - + при регистрации в нескольких государствах Союза – любое из них по выбору.
- ✘ Досье представляется в формате ОТД (CTD):
 - + Модуль 1: без изъятий, с декларацией о соответствии информации в ОТД-формате досье ранее представленному варианту в рамках национальной регистрации.
 - + Модуль 2: без изъятий.
 - + Модуль 3: без изъятий.
 - + Модуль 4 (если применимо): комплектуется имеющимися доклиническими исследованиями без их приведения в соответствие с требованиями к оформлению отчетной документации;
 - + Модуль 5: комплектуется клиническими исследованиями без их приведения в соответствие с требованиями к оформлению отчетной документации.

СХЕМА ПРОЦЕДУРЫ ПРИВЕДЕНИЯ ДОСЬЕ В СООТВЕТСТВИЕ

ПРИВЕДЕНИЕ ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СООТВЕТСТВИЕ (100 ДНЕЙ)

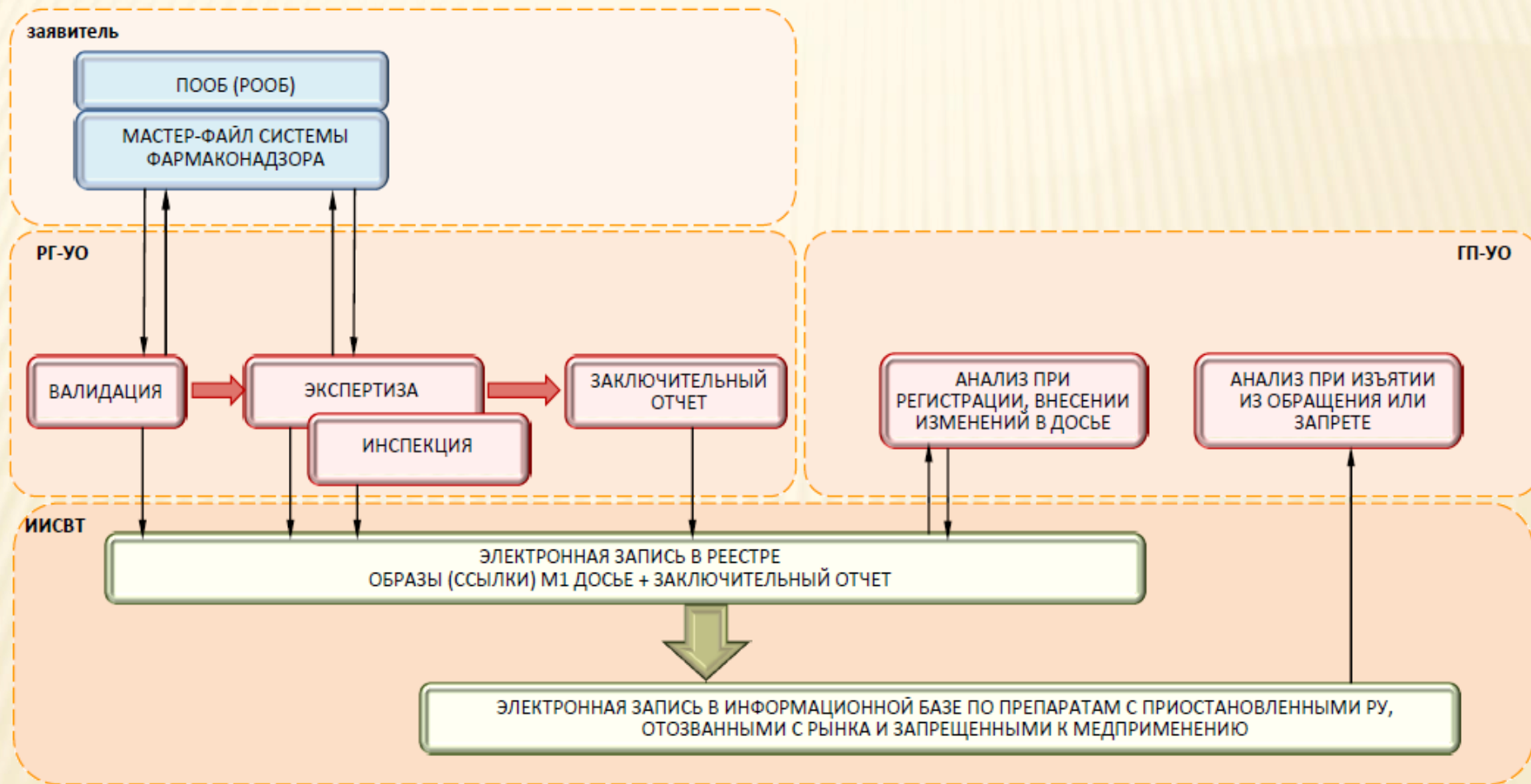


ОСОБЕННОСТИ ПРИВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА В СООТВЕТСТВИЕ

НАЦИОНАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ	ЕДИНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ	КОММЕНТАРИЙ
1. В разных ГЧ имеется разное число РУ на линейки дозировок	Выбор РГ осуществляется независимо от числа РУ	Единая регистрация идет на одно РУ
2. В разных ГЧ зарегистрированы разные линейки дозировок, разные площадки.	Приводится в соответствие досье на линейку, зарегистрированную в РГ с одновременным включением дополнительных дозировок для которых представляются документы в соответствии с указанием П19. Сопровождается переоценкой соотношения «П/Р» при расширении линейки дозировок.	В декларации соответствия досье (М1) указывается внесение изменений в линейку дозировок
3. В разных ГЧ отличается состав вспомогательных веществ	Регистрация с единым составом вспомогательных веществ	С учетом Решения Совета ЕЭК от 3.11.16 № 88
4. В разных ГЧ зарегистрированы ЛП с разными спецификациями и НД.	Единая спецификация и НД для союза в соответствии с Фармакопеей Союза. До выхода статьи Фармакопеи Союза используется фармакопейный стандарт РГ	Фармакопейный стандарт РГ признается ГП
5. Действие национального РУ после приведения в соответствие	180 календарных дней со дня получения единого РУ. Не требует заявлений о прекращении	

ПРОЦЕДУРЫ ПЕРЕОЦЕНКИ СООТНОШЕНИЯ «ПОЛЬЗА-РИСК»

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ФАРМАКОНАДЗОРА (ВКЛЮЧАЯ GSP): ОТЧЕТЫ ПО БЕЗОПАСНОСТИ



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ДОРАБОТКИ МОДУЛЕЙ 4 И 5 ДОСЬЕ

Оценить наличие необходимых исследований



Оценить соответствие GCP/GLP-стандарту



Оценить доказанность
положительного соотношения
«Польза-Риск»

Вопрос 4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАТУСА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПОЗИЦИЯ РЕГИСТРАТОРА

Препараты химического синтеза

- Оригинальные ЛП – «первая» молекула, досье которой содержит полный объем исследований безопасности и эффективности
- Генерические ЛП – имеют такой же качественный и количественный состав, как ОЛП, ту же лекарственную форму и сопоставимую биодоступность
- Гибридный ЛП («Инновационный») - имеет отличия в составе, лекарственной форме, дозировке, показаниях к применению или пути введения

Биологические препараты

- Референтный ЛП - молекула, досье которой содержит полный объем исследований безопасности, эффективности, иммуногенности
- Биоаналогичный ЛП – версия референтной молекулы, имеющая доказано сходное происхождение, показатели качества, биологическую активность, эффективность и безопасность

«Бабушкины» лекарства («Grandma-Drug»)

- ЛП с хорошо изученным применением – эффективность и безопасность молекулы признаны на основе пострегистрационных или эпидемиологических КИ, опыт обращения составляет более 10 лет не менее чем в 3 государствах
- Лекарственный растительный препарат - содержит в качестве АФИ - лекарственное растительное сырье либо продукты его переработки
- Гомеопатический ЛП – произведен из гомеопатического сырья по гомеопатической технологии

ГРАНИЦЫ «ВОСПРОИЗВЕДЕННОСТИ»

Следует представить официальное письмо, подписанное уполномоченным лицом по качеству производителя и подтверждающее, что количественный состав и производство исследуемого препарата идентичны количественному составу и производству лекарственного препарата, заявленного на регистрацию.

п. 6.4. раздела 7 Приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

ТИП ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ВЕЩЕСТВА		ОТЛИЧИЯ (% ОТ ОБЩЕЙ МАССЫ ЛП)
Наполнители		±5,0
Разрыхлители:	крахмал	±3,0
	прочие	±1,0
Связующие		±0,5
Смазывающие (лубриканты):	стеараты Mg, Ca	±0,25
	прочие	±1,0
Глиданы:	тальк	±1,0
	прочие	±0,1
ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ		разница концентраций до 10%
ПРОЧИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА		научно-обоснованное

п. 19 Приложения № 4 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДОСЬЕ

- ✘ Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы содержит требования к составу досье в целом и для различных групп лекарственных препаратов.
- ✘ Приложение № 2 к Правилам регистрации и экспертизы содержит формы заявлений для подачи досье на регистрацию, подтверждение регистрации и внесение изменений.
- ✘ Приложение № 3 к Правилам регистрации и экспертизы содержит требования к оформлению НД по контролю качества.
- ✘ Приложение № 4 к Правилам регистрации и экспертизы содержит краткий перечень документов регистрационного досье.
- ✘ Приложение № 5 к Правилам регистрации и экспертизы содержит указания по принципам размещения документов в разделах модулей досье.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ✘ ЛП с хорошо изученным медицинским применением - активное вещество хорошо изучено в мед.применении, с подтвержденной эффективностью и приемлемой безопасностью:
 - + ЛП из сырья природного происхождения (деготь березовый, змеиный яд, продукты пчеловодства, медицинские пиявки, желчь, минералы и др.);
 - + витамины и витаминно-минеральные комплексы
 - + ЛП, фармакологическую активность которых определяет комплекс биологически активных веществ природного происхождения;
 - + растворы антисептиков (перекись водорода, йод, бриллиантовый зеленый и др.);
 - + вода для инъекций;
 - + адсорбенты (уголь активированный и т.д.)
- ✘ Критерии отнесения (обосновывает заявитель!):
 - + время обращения на рынке (не менее 10 лет не менее чем в 3 государствах Союза);
 - + количественные аспекты использования;
 - + частота и актуальность использования (со ссылкой на публикации);
 - + согласованность научных оценок.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ✘ Гомеопатические препараты с упрощенным досье (могут подаваться заявлением, охватывающим серию препаратов):
 - + предназначены для приема внутрь, наружно, местно;
 - + не содержат конкретных показаний на упаковке, в ОХЛП и ИМП;
 - + степень разведения $>1/10.000$ или $<1/100$ минимальной аллопатической дозы.
- ✘ Фитопрепараты с упрощенным досье:
 - + показания соответствуют общеизвестным свойствам и составу растения;
 - + определены способы применения и дозы;
 - + безопасность применения подтверждена обращением на рынке не менее чем 3 государств Союза не менее 10 лет;
 - + маркировка и ИМП содержат указания о применения на основе продолжительного опыта, необходимости консультации при сохранении симптомов.

Вопрос 5

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ НАДЛЕЖАЩИМ ПРАКТИКАМ

НАДЛЕЖАЩИЕ ПРАКТИКИ: GMP, GCP И ИНСПЕКЦИИ

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ GMP

1. Сертификат GMP Союза – обязательный компонент досье.
2. При его отсутствии представляется национальный сертификат GMP или отчет об инспекции, выданный уполномоченными органами государств-членов Союза:
 - а) на площадку производящую ГЛФ **И**
 - б) на площадку, осуществляющую ВКК.
3. При отсутствии национального сертификата GMP государств-членов Союза выполняется обязательное инспектирование в рамках регистрации.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ СООТВЕТСТВИЯ GCP

1. Представленные в досье КИ рассматриваются в процессе экспертизы при соблюдении **ОДНОГО** из следующих условий:
 - КИ проведены до 01.01.2016 или продолжаются по состоянию на эту дату (набор пациентов не закрыт) на территории ЕАЭС;
 - КИ проведены до 01.01.2016 на территории государств-членов ИСН и зарегистрированы по результатам КИ в государствах-членах ИСН;
 - КИ инициированные после 01.01.2016 должны быть полностью проведены полностью или частично (как минимум одно) на территории Союза.
2. Если перечисленные условия не выполняются, заявитель обязан провести (как минимум одно) КИ на территории Союза **ИЛИ по решению уполномоченного органа** провести инспекцию клинической базы.

✘ Критерии назначения GMP инспекции:

- + отсутствие сертификата GMP Союза;
- + отсутствие регистрации в государстве-члене Союза ЛП, произведенных на данной производственной площадке;
- + выявление в ходе экспертизы РД фактов, ставящих под сомнение достоверность сведений.

- ✦ До 31 декабря 2020 года уполномоченные органы **при осуществлении государственной регистрации** (перерегистрации, подтверждении регистрации, внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата) лекарственных средств **в соответствии с законодательством государства - члена ЕАЭС** взаимно признают документы, **выданные уполномоченными органами государств - членов**, подтверждающие соответствие производства лекарственных препаратов, **произведенных в государствах - членах** ЕАЭС, требованиям надлежащей производственной практики ЕАЭС или требованиям надлежащей производственной практики государств - членов ЕАЭС.

Доступ к документам:

ЧЕРЕЗ САЙТ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

✦ <https://docs.eaeunion.org>

Режим доступа:

«Акты Евразийской экономической комиссии» →

«Коллегия Евразийской экономической комиссии» → «Решения» → «2015» → №№ 119,121,178

«Коллегия Евразийской экономической комиссии» → «Рекомендации» → «2015» → № 30

«Совет Евразийской экономической комиссии» → «Решения» → «2016» → №№ 73-93

ЧЕРЕЗ САЙТ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

✦ <http://www.eurasiancommission.org>

Режим доступа:

«Техническое регулирование» → «Департамент технического регулирования и аккредитации» →

«Формирование общего рынка лекарственных средств».

Документы доступны по гиперссылке «Акты в сфере обращения лекарственных средств»

http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/LS1/Pages/drug_products.aspx