

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА

УДК 615:614.27

А. А. Кугач¹, В. В. Кугач²

СИСТЕМЫ УСКОРЕННОГО ДОСТУПА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК

¹Министерство здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск,
Республика Беларусь,

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Проблема своевременного обеспечения населения лекарственными средствами (ЛС) является весьма актуальной для систем здравоохранения различных стран. Целью настоящей работы было дать характеристику системам ускоренного доступа лекарственных препаратов (ЛП) на фармацевтический рынок. Проведен анализ систем регистрации ЛП Евросоюза, США, государств-членов ЕАЭС и нормативных правовых актов по регистрации ЕАЭС. Установлено, что в Евросоюзе для обеспечения ускоренного доступа ЛП на рынок используются ускоренная оценка, условная регистрация, разрешение на маркетинг при исключительных условиях. Для незарегистрированных ЛП применяется ранний доступ (сосрадательное применение). В Соединенных Штатах Америки применяются ускоренные процедуры: приоритетное рассмотрение, ускоренное одобрение, быстрый путь, регулярный обзор, прорывная терапия, расширенный доступ и экстренный расширенный доступ. Разработаны ускоренные процедуры регистрации ЛП во всех странах ЕАЭС. В Республике Беларусь начинают использоваться упрощенная регистрация, условная регистрация и ранний доступ. Нормативным правовым актом ЕАЭС предусмотрены регистрация на условиях и регистрация в исключительных случаях, различие между которыми пока четко не прописано; в разработке – упрощенная регистрация и ранний доступ. Системы ускоренного доступа позволяют получить своевременную медицинскую помощь пациентам с редкими заболеваниями, тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями, при отсутствии медицинских технологий лечения определенных нозологий.

Ключевые слова: регистрация, лекарственное средство, лекарственный препарат, ускоренный доступ, фармацевтический рынок.

ВВЕДЕНИЕ

Практически в любой стране мира наиважнейшими для системы здравоохранения являются вопросы обеспечения населения лекарственными средствами (ЛС). Лекарственное обеспечение включает комплекс проблем: безопасность, эффективность и качество ЛС, их физическую и ценовую доступность, рациональное использование и организацию фармацевтического снабжения. Лекарственное обеспечение – это также доступ пациентов к медицинским работникам, назначающим лекарственные препараты (ЛП); государственные закупки и ввоз ЛП; рас-

пределение на рынке; налоговая политика, тарифное регулирование в области ЛС и другие факторы [1].

Важную роль в лекарственном обеспечении играет государственная регистрация ЛС. Под государственной регистрацией ЛС понимают процедуру признания их соответствия предъявляемым требованиям, осуществляемую в целях допуска к реализации и медицинскому применению [2].

В большинстве стран мира регистрация ЛС является центральным элементом законодательства об обращении ЛС. Впервые закон о предварительной оценке ЛС до их выпуска на рынок был принят

в США в 1938 году (Федеральный закон о продуктах питания, лекарствах и косметических средствах) [3]. Законом предусматривалось исследование безопасности ЛС при их разработке.

Позже в закон вносились изменения и дополнения. В 1962 году была принята поправка Кефопера-Хариса, в соответствии с которой до выдачи разрешения на продажу ЛП должна быть доказана их эффективность. В 1984 году принята поправка Хэтча-Ваксмана. Она способствовала ускорению вывода на рынок генерических ЛС, так как в соответствии с поправкой вместо клинических испытаний воспроизведенных ЛП стало достаточно проведения биоэквивалентных исследований. Поправка также защищала интересы разработчиков инновационных ЛП: регистрация генериков стала возможной по окончании срока действия патента на оригинальный ЛП, при этом для целого ряда таких препаратов срок эксклюзивной защиты был увеличен [3–6].

В 1960-е годы аналогичные законы были приняты и в других странах мира: в 1961 году – в Японии, в 1968 году – в Великобритании [3].

Регистрация ЛП в странах Европейского союза осуществляется в соответствии с Директивами Сообщества/Союза. Первая Директива №65/65/ЕЕС «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных средств» была принята в 1965 году. В 2001 году Директивой 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 года все ранее действовавшие Директивы по обращению ЛП объединили в единый документ – Кодекс, или «Свод законов Сообщества в отношении лекарственных средств для человека» [7, 8]. Позже Директивами 2003/63/ЕС и 2003/94/ЕС от 2003 года в Кодекс вносились изменения и дополнения [3].

В 2003 году Всемирной Организацией здравоохранения принято «Руководство по регистрации», которое по своей значимости для обращения ЛС специалисты сравнивают с принятием надлежащих практик – лабораторной, клинической, производственной [3].

Существующие в различных странах регистрационные системы имеют общие черты. Прежде всего, все они функционируют на правовой основе при соблюдении

принятой в стране регистрационной политики. Заявка на регистрацию подается в соответствии с разработанными инструкциями. Основными этапами регистрации являются подготовка регистрационных материалов, собственно процедура регистрации, внесение пострегистрационных изменений. На протяжении обращения ЛП на рынке осуществляется взаимодействие заявителя с регистрационным органом [3]. В Европейском союзе таким органом является Европейское агентство по ЛС (European Medicines Agency – ЕМА), которое было создано в 1995 г. под названием Европейское агентство по оценке лекарственных средств. Агентство было переименовано в 2004 г. ЕМА рассматривает заявки на регистрацию ЛП по централизованной процедуре. Основную нагрузку по регистрации воспроизведенных ЛП выполняют национальные регуляторные органы стран ЕС [3, 8–10].

В Соединенных Штатах Америки регистрирующим органом является Администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам (Food and Drug Administration – FDA) [11]. В странах ЕАЭС существуют свои регистрирующие органы [12].

Регистрация играет важную роль в государственном регулировании всех параметров фармацевтического рынка: номенклатуры допущенных к реализации ЛП, их эффективности, безопасности и качества, предоставления информации для медицинских, фармацевтических работников и потребителей. Однако чрезвычайно длительная процедура регистрации может стать барьером для доступа пациентов к лечению.

Целью настоящего исследования было дать характеристику системам ускоренного доступа лекарственных препаратов на фармацевтический рынок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были материалы сайтов FDA и ЕМА [10, 11], нормативные правовые акты (НПА) по регистрации лекарственных средств в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [13–20] и нормативные правовые акты, составляющие право ЕАЭС [21].

В работе применяли методы анализа и синтеза, группировки, сравнения. Ис-

пользовали терминологию, принятую в НПА соответствующих стран.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В разных странах мира используются различные процедуры ускоренного доступа ЛП на рынок.

Евросоюз

В Евросоюзе существует несколько типов стандартных и ускоренных процедур для регистрации ЛП. В качестве стандартных применяются *централизованная и децентрализованная процедуры и процедура взаимного признания*.

При централизованной процедуре заявка на регистрацию подается в ЕМА. Зарегистрированный ЛП может обращаться во всех странах-членах Евросоюза. Данная процедура может быть как обязательной, так и необязательной [11].

Централизованная процедура является обязательной для ЛП, содержащих новое активное вещество для лечения ВИЧ/СПИД, онкологии, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний, аутоиммунных и других иммунных дисфункций, вирусных заболеваний. Процедура обязательна также для биотехнологических ЛП, получаемых методами ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, гибридным методом и технологии с применением моноклональных антител. По данной процедуре регистрируют орфанные препараты.

По централизованной процедуре также могут быть зарегистрированы:

- другие ЛП, содержащие новые активные вещества с показаниями, отличными от вышеуказанных;
- ЛП, которые являются значительной терапевтической, научной или технической инновацией;
- ЛП, регистрация которых может быть полезна для общественного здоровья стран Евросоюза.

Когда заявитель намерен, чтобы ЛП обращался в нескольких странах, он может использовать:

- процедуру взаимного признания – сначала осуществляется регистрация в одной стране, а после несколько других стран признают данную регистрацию. Предусмотрено сокращение сроков регистрации в странах признания с 210 до 90 дней;

– децентрализованную процедуру – в том случае, если ЛП еще нигде не зарегистрирован и подается на регистрацию одновременно в несколько стран-членов ЕС [11].

Когда заявитель намерен зарегистрировать ЛП только на одном рынке (в одной стране), применяется национальная процедура.

С целью обеспечения более быстрого доступа ЛП на рынок используются ускоренные процедуры регистрации.

Accelerated assessment. Ускоренная оценка. Применяется, если ЕМА будет принято решение, что рассматриваемый ЛП представляет большой интерес для общественного здоровья и является терапевтической инновацией. При ускоренной оценке сокращается время экспертизы регистрационного досье с 210 до 150 дней.

Conditional marketing authorization. Условная регистрация. Условное разрешение на маркетинг (регистрация на условиях). Условное разрешение на маркетинг могут получить ЛП для лечения серьезных инвалидирующих и жизнеугрожающих заболеваний, включая орфанные ЛП. Условная регистрация осуществляется в том случае, когда еще не завершены клинические испытания ЛП. Для регистрации на условиях необходимо, чтобы ЛП соответствовал нескольким критериям одновременно:

- в проведенной части клинических испытаний для ЛП установлено положительное соотношение польза-риск;
- имеются основания предполагать, что клинические испытания будут завершены и заявитель сможет в дальнейшем предоставить полный объем необходимых данных;
- будут удовлетворены медицинские потребности, ранее не имевшие решения;
- выгода для общественного здоровья от немедленной доступности на рынке данного медицинского продукта превышает риски, связанные с необходимостью дальнейшего изучения клинических данных.

Условная регистрации действует один год, после чего необходимо проводить переоценку ЛП. В случае завершения клинических испытаний и предоставления полного объема данных по эффективности и безопасности ЛП регистрация превращается в стандартную (пятилетнюю).

На сайте ЕМА [11] опубликован отчет за период с 2006 по 2016 годы, согласно которому по условной процедуре были зарегистрированы 30 ЛП, 17 из них для лечения онкологических заболеваний, 9 – для лечения инфекционных заболеваний, 3 – для лечения неврологических заболеваний, 1 – для применения в офтальмологии. В этот период регистрировалось от одного до четырех препаратов в год (наибольшее количество – 4 – в 2007 году).

Из 30 ЛП, зарегистрированных по условной процедуре, 2 были отозваны по коммерческим причинам, 11 предоставили все необходимые данные и перешли на стандартную регистрацию, остальные (т.е. 17) остались в статусе Conditional marketing authorization.

В ЕС используется также ускоренная процедура *Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances* (регистрация (разрешение на маркетинг) при исключительных условиях (обстоятельствах)). Отличия от Conditional marketing authorization (условного разрешения на маркетинг) заключаются в том, что в этом случае даже и не предполагается, что полный объем клинических данных будет получен. Это может быть связано с несколькими причинами:

- показания для применения ЛП встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не имеет возможности предоставить необходимые данные;
- состояние развития науки не позволяет предоставить достоверные данные;
- сбор информации может противоречить основным принципам медицинской этики.

В случае регистрации при исключительных обстоятельствах не предполагается возможность ее трансформации в стандартную регистрацию, однако ежегодно должна проводиться процедура переоценки ЛП [11].

Еще одной процедурой для обеспечения ускоренного доступа пациентов к ЛП в странах ЕС является *ранний доступ (Early access)* или *сострадательное применение (Compassionate use)*.

Ранний доступ применяется для незарегистрированных ЛП при выполнении нескольких условий. ЛП должны:

- быть предназначены для лечения хронических, серьезных инвалидизирующих или жизнеугрожающих заболеваний

при отсутствии удовлетворительного лечения таких заболеваний в странах ЕС;

- быть нацелены не на одного, а на группу пациентов;

- находиться на стадии клинических испытаний или в централизованной процедуре регистрации;

- соответствовать условиям для проведения централизованной процедуры (обязательной или необязательной). Например, растительные ЛП, которые должны регистрироваться только по национальным процедурам, не могут попасть в программу раннего доступа. При этом каждый пациент должен быть рассмотрен для возможного участия в клинических испытаниях.

Известным примером являются программы раннего доступа препаратов нусинерсен и риздиплам, хотя на сайте ЕМА есть и другие примеры [11].

К ускоренным процедурам в ЕС относится программа *PRIME (Priority medicines, важнейшие ЛП)*. Это процедура регистрации, запущенная ЕМА для усиления поддержки создания ЛП, предназначенных для лечения заболеваний, которые не имеют схемы лечения.

В рамках данной схемы заявитель (разработчик) получает активную поддержку на дорегистрационном и регистрационном этапах от ЕМА, так как имеет возможность комбинировать вышеописанные варианты различных ускоренных процедур. Например, во время проведения клинических испытаний заявитель может запустить программу раннего доступа, а далее в рамках осуществления централизованной процедуры регистрации ЛП запросить ускоренную оценку с проведением условной регистрации. В таком случае экономия времени на регистрацию ЛП может составлять годы. Чтобы попасть в процедуру PRIME, на ранних этапах клинических испытаний ЛП должен показать потенциальную пользу для пациентов с неудовлетворенными медицинскими потребностями [11].

Соединенные Штаты Америки (США)

Стандартная процедура регистрации ЛС в США длится 10 месяцев [10]. Для обеспечения более быстрого доступа ЛП на рынок в США используется несколько ускоренных процедур.

Priority Review. Приоритетное рассмотрение. Направлено на оценку ЛП, которые могут значительно улучшить лечение, диагностику или предупреждение серьезных состояний. Срок рассмотрения составляет 6 месяцев.

Accelerated approval. Ускоренное одобрение. Может использоваться в случае, если ЛП предназначен для лечения серьезных или жизнеугрожающих заболеваний, обеспечивает большую терапевтическую пользу, чем доступная в настоящее время терапия.

Решения принимаются регуляторным органом на основании эффектов, продемонстрированных в суррогатных точках клинических испытаний, или если клинические конечные точки достигнуты раньше, но они не подходят под стандартные конечные точки, необходимые для одобрения.

Ускоренное одобрение применяется для ЛП с длительным курсом лечения, с затянутым периодом времени, необходимым для оценки их эффектов. В данном случае назначаются постмаркетинговые клинические испытания. Таким путем на рынок были выведены многие антиретровирусные ЛП и таргетные онкопрепараты [10].

Fast Track. Быстрый путь. Это процесс, направленный на содействие в разработке и помощь в оценке ЛП для лечения серьезных состояний, восполнения неудовлетворенных медицинских потребностей, основанный на положительных (многообещающих) данных исследований на животных или людях. К ним могут быть отнесены ЛП для лечения ВИЧ, онкологических заболеваний, сердечных патологий, сахарного диабета, эпилепсии, депрессии.

Fast Track может запрашиваться компаниями на любом этапе разработки ЛП. FDA в течение 60 дней оценивает запрос заявителя. При положительном решении заявитель получает более частые встречи с представителями FDA для обсуждения плана разработки ЛП и гарантии сбора данных, необходимых для одобрения. Более частыми в этом случае являются и письменные коммуникации с FDA по вопросам дизайна клинических испытаний или применения биомаркеров. Кроме того, для заявителя становится возможным использование процедур Accelerated

Approval и Priority Review (в случае соответствия регистрационного досье критериям данных процедур).

Rolling Review. Регулярный обзор. При такой процедуре заявитель может подавать для оценки отдельные части регистрационного досье, а не формировать пакет документов полностью.

Breakthrough Therapy. Прорывная терапия. Такой статус может быть присвоен разрабатываемому ЛП по запросу компании, а может быть предложен заявителю FDA по результатам оценки представленных данных. В последнем случае FDA должна признать, что ЛП соответствует критериям Breakthrough Therapy и его дальнейшая разработка в таком статусе будет полезна обществу. Заявку на присвоение статуса прорывной терапии необходимо подавать не позднее окончания второй фазы клинических испытаний.

Статус Breakthrough Therapy ускоряет разработку и оценку ЛП, предназначенных для лечения серьезных состояний, когда предварительные результаты клинических испытаний демонстрируют значительные преимущества над существующей терапией. Препарату со статусом Breakthrough Therapy доступна процедура Fast Track [10].

Expanded access. Расширенный доступ. Предназначен для исследуемых ЛП, позволяет в кратчайшие сроки начать их клинические испытания. Существует три вида данной процедуры:

- расширенный доступ для индивидуальных пациентов, включая экстренную помощь;
- для средних групп пациентов;
- для широкого применения.

Для каждого из трех видов могут применяться два типа заявки – на новый ЛП и на существующий ЛП.

При подаче заявки на расширенный доступ новых ЛП для всех категорий пациентов (индивидуальных, средних групп, широкого применения) и существующих ЛП для широкого применения FDA в течение 30 календарных дней оценивает безопасность ЛП, чтобы не подвергать пациентов необоснованному риску. Только по истечении указанного периода могут начинаться клинические испытания ЛП.

При подаче заявки на расширенный доступ существующего ЛП для индивиду-

альных пациентов и средних групп пациентов 30-дневного периода ожидания до начала клинических испытаний не требуется, однако клинические испытания могут быть начаты только после одобрения FDA программы испытаний [10].

Заявка на расширенный доступ для индивидуальных пациентов может быть подана по телефону или другими быстрыми средствами коммуникации. Письменная заявка должна быть направлена в течение 15 рабочих дней после звонка [10].

Российская Федерация

Стандартная процедура регистрации ЛС в России занимает 160 рабочих дней [13].

Ускоренная регистрация. Данная процедура представляет собой полноценную по объему экспертизы процедуру регистрации ЛП, но проводимую в более короткие сроки – 80 рабочих дней.

В Российской Федерации, согласно статье 26 Федерального Закона «Об обращении лекарственных средств», ускоренная процедура экспертизы ЛС в целях государственной регистрации ЛП применяется в отношении:

- орфанных ЛП;
- первых трех ЛП, регистрируемых в Российской Федерации в качестве воспроизведенных ЛП, очередность которых определяется в соответствии с номером и датой входящих заявлений о государственной регистрации в рамках одного международного непатентованного наименования или группировочного наименования ЛП;
- ЛП, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними гражданами (до 18 лет) [13].

Ускоренная процедура регистрации ЛП не применяется в отношении:

- биоаналоговых (биоподобных) ЛП (биоаналогов);
- референтных ЛП, за исключением орфанных ЛП;
- воспроизведенных ЛП, за исключением первых трех регистрируемых в Российской Федерации в качестве воспроизведенных ЛП и ЛП, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними гражданами;
- новых комбинаций зарегистрированных ранее ЛП;
- ЛП, зарегистрированных ранее, но произведенных в других лекарственных

формах в соответствии с перечнем наименований лекарственных форм и в новой дозировке [13].

При ускоренной регистрации орфанных ЛП могут быть представлены результаты доклинических исследований ЛС и клинических исследований ЛП для медицинского применения, выполненных за пределами Российской Федерации в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и правилами надлежащей клинической практики.

Ускоренная процедура экспертизы ЛП не означает снижения требований к их безопасности, качеству и эффективности [13].

До конца 2020 г. установлены особенности обращения ЛП, применяемых в связи с чрезвычайными ситуациями, а также для профилактики и лечения опасных болезней (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 441) [14]. Такие ЛП будут регистрироваться с неполным комплектом документов, на основании доклинических исследований, если положительные результаты применения ЛП достигнуты в опытах на нескольких видах животных, в том числе на одном крупном виде. Результаты доклинических исследований должны быть однозначно и явно связаны с ожидаемым положительным эффектом действующего вещества. При анализе данных об изучении фармакокинетики и фармакодинамики ЛП на животных можно выбрать его эффективную дозу для человека.

К таким ЛП устанавливаются дополнительные требования:

- специальная маркировка;
- необходимость уведомлять Росздравнадзор о каждом случае приема ЛП;
- проведение пострегистрационных клинических испытаний [14].

Для ЛП, применяемых в связи с чрезвычайными ситуациями, а также для профилактики и лечения опасных болезней, сокращен список документов, подаваемых на регистрацию. Предусмотрена возможность подать их в электронном виде. На регистрацию ЛП отводится 20 дней.

Если ЛП зарегистрирован в государствах-членах Европейского союза, в Соединенных Штатах Америки, Канаде или ином государстве по перечню, установленному Министерством здравоохранения Российской Федерации, допускается

исключение проведения экспертизы качества ЛП и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску его применения. Государственная регистрация таких ЛП осуществляется Министерством здравоохранения в течение 5 рабочих дней.

При чрезвычайной ситуации Министерство здравоохранения выдает разрешение на временное обращение до 1 января 2021 г. серии (партии) ЛП:

- не зарегистрированного в Российской Федерации и разрешенного для медицинского применения на территории иностранных государств;

- не имеющего зарегистрированных в Российской Федерации аналогов по тем же действующему веществу и лекарственной форме;

- имеющего аналоги зарегистрированных в Российской Федерации ЛП с одним действующим веществом и в одной лекарственной форме, прогнозируемые объемы потребления в условиях чрезвычайной ситуации которых превышают прогнозируемые объемы их ввоза или производства в Российской Федерации.

В период чрезвычайной ситуации допускается применение ЛП по показаниям, не указанным в инструкциях по медицинскому применению, с целью изучения их эффективности для проведения профилактических и лечебных мероприятий, на основании решения врачебной комиссии или консилиума [14].

Республика Казахстан

Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 марта 2020 года №ҚР ДСМ – 19/2020 внесены изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 736 «Об утверждении Правил проведения экспертизы ЛС и медицинских изделий» [15].

Правилами предусмотрена **ускоренная экспертиза** ЛС и медицинских изделий. При этом при проведении ускоренной процедуры требования к их безопасности, качеству и эффективности не снижаются.

В соответствии с утвержденным документом, ускоренная экспертиза проводится для ЛС, предназначенных для профилактики, лечения, диагностики редких заболеваний; предотвращения чрезвычайных

ситуаций, возникновения и устранения последствий эпидемии, пандемии инфекционных заболеваний, а также для ЛС, участвующих в процедуре совместной преквалификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

При ускоренной экспертизе установлено сокращение сроков экспертизы документов регистрационного досье с 210 до 120 дней [15].

Кыргызская Республика

Продолжительность проведения работ по регистрации ЛС при стандартной процедуре составляет 180 дней.

Ускоренная процедура

В Кыргызской Республике процедура ускоренной регистрации используется для ЛС из перечня преквалифицированных ВОЗ; имеющих регистрацию в Администрации по лекарственным средствам и пищевым продуктам США (FDA), Европейском агентстве по медицинским продуктам (EMA) (по централизованной процедуре), Агентстве по лекарственным средствам и продуктам медицинского назначения Японии (PMDA), Агентстве терапевтических продуктов Швейцарии (Swissmedic) и Агентстве по регулированию лекарственных средств и продуктов медицинского назначения Великобритании (MHRA) [16].

В ходе ускоренной процедуры не проводятся лабораторные испытания образцов ЛС, предусмотренные для стандартной экспертизы. Процедура ускоренной регистрации ЛС осуществляется без снижения требований к их качеству, эффективности и безопасности

Ускоренная экспертиза ЛС проводится уполномоченным органом в течение 45 календарных дней со дня подачи заявителем заявления о проведении государственной регистрации.

Применение ЛС без регистрации

В Кыргызской Республике допускается использование ЛС без регистрации. В специальный перечень ЛС, временно разрешенных к ввозу и медицинскому применению без регистрации, включаются ЛС для:

- лечения редких и социально значимых заболеваний;

- оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента;

- оказания медицинской помощи по программам сострадательного использования экспериментальных лекарственных препаратов;
- профилактики вакциноуправляемых инфекций и по эпидемиологическим показаниям;
- проведения профилактических мероприятий при вспышке и осложнениях эпидемиологической ситуации по инфекционным заболеваниям;
- обеспечения потребности в орфанных ЛС;
- обеспечения потребности в ЛС по линии гуманитарной помощи в рамках программ в сфере здравоохранения [16].

Республика Армения

Регистрация ЛС в Республике Армения осуществляется по *общей и упрощенной* процедурам.

Упрощенная процедура применяется для регистрации ЛС, зарегистрированных в странах Евросоюза, США, Японии или преквалифицированных ВОЗ. Для ЛС, которые проходят регистрацию в Армении по упрощенной процедуре, не требуется проведение лабораторной экспертизы образцов.

Установлены следующие сроки регистрации: при общей процедуре регистрации – не более 150 календарных дней (данный период включает в себя проведение лабораторного анализа образцов ЛС); при упрощенной процедуре регистрации – не более 31 календарного дня [17].

Республика Беларусь

Продолжительность *стандартной процедуры* регистрации ЛС составляет 210 календарных дней (180 календарных дней предусмотрено на комплекс предварительных технических работ, 30 – на административную процедуру).

Упрощенная регистрация. Данная процедура регистрации ЛС только начинает применяться. Введена Указом Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499 «Об обращении лекарственных средств» [18]. Последний необходимый для реализации упрощенной процедуры регистрации нормативный правовой акт – постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 51 «Об установлении перечня документов для проведения комплекса предварительных технических работ» – издан 18 мая 2020 г. [19].

Реализуется данная процедура путем упрощения стандартной процедуры регистрации. Под данную процедуру подпадают ЛС:

- зарегистрированные уполномоченными органами ряда зарубежных государств (Австралийский Союз, Австрийская Республика, Соединенные Штаты Америки, Канада, Швейцарская Конфедерация, Япония, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии, Федеративная Республика Германия, Королевство Дания, Королевство Нидерланды, Королевство Швеция, Королевство Испания, Португальская Республика);
- зарегистрированные уполномоченным органом Европейского союза по централизованной процедуре;
- используемые для лечения туберкулеза, гепатита С, ВИЧ-инфекции, вакцины, имеющие преквалификацию ВОЗ.

Основной частью процедуры упрощенной регистрации является экспертиза отчета соответствующего уполномоченного органа, который уже зарегистрировал данное ЛС. В рамках упрощенной процедуры не проводится GMP-инспектирование фармацевтических производств, апробация методик контроля качества ЛС.

Для ЛС, преквалифицированных ВОЗ, регистрация осуществляется в рамках процедуры совместной регистрации с ВОЗ. При согласии заявителя ВОЗ предоставляет доступ в электронном виде к материалам по результатам экспертизы регистрационного досье и GMP-инспектирования, проведенных в рамках преквалификации.

Предусмотрено сокращение сроков регистрации ЛС по упрощенной процедуре до 40 календарных дней.

Условная регистрация. Предусмотрена новой редакцией Закона «Об обращении лекарственных средств» от 13 мая 2020 г. № 13-3, которая вступает в силу в ноябре 2020 года (далее – Закон) [20].

К этому времени должны быть разработаны и утверждены:

- порядок условной государственной регистрации оригинальных ЛП для лечения, медицинской профилактики или диагностики жизнеугрожающих или тяжелых инвалидизирующих заболеваний;
- порядок условной регистрации ЛП для лечения орфанных (редких) заболева-

ний при отсутствии эффективных методов оказания медицинской помощи.

При прохождении процедуры условной государственной регистрации на впервые регистрируемый в Республике Беларусь ЛП регистрационное удостоверение будет выдаваться со сроком действия один год. Подтверждение условной государственной регистрации должно осуществляться ежегодно [20].

Ранний доступ ЛП на рынок. Ранний доступ на рынок предполагает медицинское применение оригинальных ЛП, находящихся в процессе клинических исследований (испытаний) и предназначенных для лечения, медицинской профилактики или диагностики жизнеугрожающих или тяжелых инвалидизирующих заболеваний, в целях обеспечения раннего доступа пациентов к новым методам лечения. Ранний доступ на рынок используется при условии:

- отсутствия эффективных методов оказания медицинской помощи при жизнеугрожающих или тяжелых инвалидизирующих заболеваниях;
- отсутствия на рынке зарегистрированных ЛП для лечения перечисленных заболеваний;
- превышения пользы применения данных ЛП над риском для здоровья и жизни пациентов.

В соответствии с Законом, должен быть разработан порядок и условия медицинского применения оригинальных ЛП для обеспечения раннего доступа пациентов к новым методам лечения [20].

Евразийский экономический союз (ЕАЭС)

В настоящее время в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 (далее – Правила) [21], предусмотрены следующие варианты процедуры регистрации ЛС.

Стандартные процедуры регистрации ЛС:

- процедура взаимного признания;
- децентрализованная процедура регистрации.

Стандартные процедуры аналогичны процедурам Евросоюза.

Правилами предусмотрены также ускоренные процедуры:

- регистрация на условиях;
- регистрации в исключительных случаях [21].

Выявлены несоответствия в требованиях к документам регистрационного досье и названиях процедур ускоренной регистрации. Так, в 7-ой главе Правил **«Установление пострегистрационных мер (регистрация на условиях)»** (пункты 116–120) приводится ряд дополнительных требований для осуществления регистрации на условиях:

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

ЛП может находиться в обращении на фармацевтическом рынке ЕАЭС только при условии ежегодной переоценки соотношения «польза – риск». В случае неподтверждения положительного соотношения «польза – риск» при ежегодной переоценке или невыполнения держателем регистрационного удостоверения дополнительных требований, установленных к ЛП на этапе регистрации, уполномоченный орган референтного государства вправе отменить регистрационное удостоверение ЛП.

Приложением 1 к Правилам «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)», разделом II «Специальные требования к модулям регистрационного досье ЛП», пунктом 11 «Регистрационное досье для заявлений на регистрацию с установлением пострегистрационных мер (регистрация на условиях)» установлено следующее.

Регистрация на условиях может осуществляться в случае, если заявитель может подтвердить (обосновать), что невозможно представить полные данные об эффективности и безопасности ЛП. Причинами невозможности представления полных данных могут быть:

- показания к применению, по которым предполагается применять ЛП, встречаются настолько редко, что заявитель обоснованно не может ожидать получения всестороннего подтверждения доказательств эффективности и безопасности ЛП;

- существующие научные методы исследований не гарантируют представления полной информации об эффективности или безопасности ЛП;

- способы получения информации об эффективности или безопасности ЛП противоречат общепринятым принципам медицинской этики.

Регистрация на условиях может включать следующее: заявитель должен завершить в срок, установленный уполномоченным органом государства-члена, определенную программу исследований по безопасности или эффективности, результаты которой позволят провести для ЛП повторную оценку соотношения «польза – риск». При этом рассматриваемый ЛП может отпускаться только по рецепту и применяется в определенных случаях под строгим медицинским наблюдением, возможно в больнице, а в случае с радиофармацевтическими средствами – под наблюдением специально уполномоченного лица. Инструкция по медицинскому применению, общая характеристика ЛП, регистрационное удостоверение и любая медицинская информация должны содержать обращение, которое привлекает внимание медицинского работника к тому факту, что имеющиеся характеристики рассматриваемого ЛП являются недостаточными в части подтверждения его эффективности или безопасности ЛП [21].

Таким образом, в Приложении 1 Правил упоминается название только одной процедуры – **регистрация на условиях**, при этом приводятся критерии, применяемые в Евросоюзе для **регистрации в исключительных случаях**.

В приложении 13 к Правилам «Указания по составлению экспертного от-

чета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований» в разделе II «Экспертиза доклинических (неклинических) аспектов» в таблице приведены примеры обоснований и их экспертных оценок о возможности регистрации ЛП в соответствии с определенной процедурой. Обоснованием заявителя для регистрации ЛП по ускоренной процедуре (**исключительные обстоятельства или условная регистрация**) может быть невозможность представления полных данных по эффективности и безопасности ЛП. В графе «Оценка» для вынесения заключения о возможном одобрении регистрации в исключительных обстоятельствах и в варианте условной регистрации эксперту следует оценить обоснованность причин согласно разделу Правил «Специальные условия при принятии решения о регистрации ЛП». Для одобрения заявления в варианте условной регистрации эксперт должен также отметить необходимость ежегодного одобрения заявления. Условная регистрация, как правило, не обязывает к включению в заявку доклинической информации, за исключением случаев регистрации, обусловленных чрезвычайными ситуациями.

В Приложении 15 к Правилам описаны «Указания по составлению экспертного отчета об оценке клинических исследований». В разделе II «Критическая оценка клинических аспектов» подпунктом 1.1.1 эксперту рекомендуется указать, что заявитель представил запрос о регистрации ЛП «с предъявлением особых условий при выдаче регистрационного удостоверения или регистрации с учетом применения критерия исключительного случая». Такие варианты регистрации могут быть предложены также самим экспертом.

В отношении условной регистрации эксперт должен оценить степень обоснованности оснований для такой процедуры, предложенных заявителем. Следует обратить внимание на:

- применение ЛП для лечения серьезного (угрожающего) жизни заболевания;
- применение его в случаях заболеваний, представляющих угрозу жизни и требующих неотложной помощи;
- выраженный эффект ЛП при редких угрожающих жизни (инвалидизирующих)

заболеваниях и положительное соотношение «польза – риск».

Условная регистрация допускается при положительном соотношении «польза – риск» до получения результатов дальнейших исследований. Эксперту необходимо прокомментировать целесообразность проведения таких исследований после регистрации ЛП.

При рассмотрении возможности регистрации в исключительных случаях эксперт также должен оценить обоснованность представленных заявителем оснований. Выдача разрешения на регистрацию в исключительных случаях не предусматривает обязательного представления заявителем на этапе регистрации исчерпывающих данных об эффективности и безопасности ЛП. Поэтому эксперту следует прокомментировать важные аспекты заявления (редкость заболевания, этические проблемы, стадия научного изучения препарата) и типы конкретных обязательств (процедур), выполнение которых может потребоваться от держателя регистрационного удостоверения в пострегистрационный период.

Две ускоренные процедуры – регистрации на условиях и в исключительных обстоятельствах – упоминаются в части Правил, характеризующих внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного ЛП (Приложение 19 к Правилам «Правила внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированного ЛП для медицинского применения», раздел V «Заключительные положения», дополнение V «Классификация изменений в регистрационное досье ЛП», подпункт В. Изменение безопасности, эффективности и фармаконадзора, В.І ЛП для медицинского применения, В.І.11. Введение или изменение обязательств и условий регистрации, включая план управления рисками). В соответствии с примечанием к приложению 19, вводимое изменение в регистрационное досье зарегистрированного ЛП затрагивает «условия и (или) обязательства регистрации при исключительных обстоятельствах и условной регистрации».

Таким образом, в Приложениях 13, 15 и 19 к Правилам четко упоминается две ускоренные процедуры – регистрация на

условиях и в исключительных обстоятельствах.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что в рамках ЕАЭС регистрация на условиях и регистрации в исключительных случаях предполагаются как две различные процедуры, однако их описание на данный момент достаточно неопределенно, что затрудняет их применение как заявителями, так и экспертами.

В настоящее время на начальном этапе рассмотрения в рабочей группе ЕАЭС находятся также предложения по раннему доступу и по упрощенной регистрации, аналогичные внедренным в Республике Армения и в Республике Беларусь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В разных странах существуют различные подходы к организации ускоренного доступа ЛП на рынок. Среди наиболее часто используемых можно выделить ускоренные процедуры, предусматривающие сокращение сроков рассмотрения регистрационного досье; условную регистрацию, которая применяется в случаях, когда начатые исследования безопасности и эффективности ЛП при положительном соотношении «польза – риск» могут быть завершены в будущем; регистрацию в исключительных случаях, когда полные данные о безопасности и эффективности ЛП могут быть не получены вообще. Ускоренные процедуры применяются для регистрации ЛП, предназначенных для лечения редких и тяжелых инвалидизирующих заболеваний; при отсутствии на рынке ЛП для лечения определенных нозологий; при отсутствии соответствующей научной базы для проведения исследований ЛП или наличии этических проблем при проведении таких исследований. Нормативными правовыми актами Республики Беларусь также предусмотрены ускоренные процедуры регистрации ЛП: упрощенная регистрация, условная регистрация и ранний доступ ЛП на рынок. В ЕАЭС предполагается использовать регистрацию на условиях и регистрацию в исключительных случаях, разница между которыми в действующем НПА весьма размыта. На уровне ЕАЭС разрабатываются упрощенная процедура регистрации и процедура раннего доступа ЛП на рынок.

SUMMARY**A. A. Kuhach, V. V. Kuhach
ACCELERATED ACCESS SYSTEMS
OF MEDICINES TO THE
PHARMACEUTICAL MARKET**

The problem of timely provision of the population with medicines (MP) is very relevant for health care systems of various countries. The aim of this work was to characterize the systems of accelerated access of medicines (MP) to the pharmaceutical market. Analysis of drug registration systems of the European Union, the USA, the EAEU member states and regulatory legal acts on the registration of the EAEU was carried out. It has been established that accelerated assessment, conditional registration and marketing permission on exceptional conditions are used in the European Union to ensure accelerated access of medicinal products to the market. Early access (compassionate application) is used for unregistered drugs. In the United States of America accelerated procedures are used: priority consideration, accelerated approval, quick way, regular review, breakthrough therapy, extended access and emergency extended access. Accelerated procedures for medicines registration are developed in all the EAEU countries. Simplified registration, conditional registration and early access are coming into use in the Republic of Belarus. The EAEU regulatory legal act provides for conditional registration and registration in exceptional cases, the difference between which has not been clarified yet; simplified registration and early access are being developed. Accelerated access systems make it possible to receive timely medical care for the patients with rare diseases, severe disabling diseases, in the absence of medical technologies for treating certain nosologies.

Keywords: registration, medicine, medicinal product, accelerated access, pharmaceutical market.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мешковский, А. П. О проблемах лекарственного обеспечения населения / А. П. Мешковский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2015. – № 3. – С. 21–33.
2. Об изменении Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах»

[Электронный ресурс] : Закон Респ. Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-3 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь, 19.05.2020, 2/2732. – Режим доступа: <https://www.pravo.by/>. – Дата доступа: 02.06.2020.

3. Бунятян, Н. Д. Основы международной регистрации лекарственных препаратов / Н. Д. Бунятян, С. М. Радаев // Ведомости НИЦЭСМП. – 2011. – №1. – С. 40–44.

4. Поправка Кефовеера-Хариса [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://vidall.ru/medicina/1064-popravka-kefovera-harrisa>. – Дата доступа: 20.05.2020.

5. Как закон Хэтча-Ваксмана изменил фарминдустрию: для здравоохранения профессионалов-2020 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ru.diphealth.com/697-the-hatch-waxman-act-how-it-changed-the-pharma-industry-2663817-52>. – Дата доступа: 20.05.2020.

6. Мешковский, А. П. Роль FDA в регулировании сбыта лекарств в США: маркировка и продвижение фармацевтических препаратов [Электронный ресурс] / А. П. Мешковский // Фарматека. – 2001. – № 4. – Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5948>. – Дата доступа: 20.05.2020.

7. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Anne I: Analytical, Pharmacotoxicological and Clinical Standards and Protocols in Respect of the Testing of Medicinal Products. – Official Journal of the European Union. – № L 159/49 of 27.6.2003.

8. Пестова, Е. С. Процесс регистрации ЛС согласно международным стандартам / Е. С. Пестова // Московские аптеки. – 29.04.2014.

9. Мешковский, А. П. Регистрация лекарственных препаратов в Европейском союзе / А. П. Мешковский // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2014. – № 1. – С. 46–56.

10. European medicines agency [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu>. – Дата доступа: 30.05.2020.

11. Food and Drug Administration [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov>. – Дата доступа: 30.05.2020.

12. Регистрация фармацевтической продукции в странах СНГ – эффективное решение для узбекских производи-

телей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://apteka.uz/arch/novosti_mediciny_i_farmacevtiki/registraciya_farmaceuticheskoy_produkcii_v_stranah_sng_-_effektivnoe_reshenie_dlya_uzbekskih_proizvoditeley. – Дата доступа: 30.05.2020.

13. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс] : Федеральный закон Российской Федерации от 24 марта 2010 г. № 61-ФЗ : с изм. и доп. : Федеральный закон Российской Федерации от 27 дек. 2018 г. № 511-ФЗ // КонсультантПлюс, 2019. – Режим доступа: www.consultant.ru. – Дата доступа: 30.05.2019.

14. Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов [Электронный ресурс] : постановление Правительства РФ, 3 апреля 2020 г., № 441. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73750814/>. – Дата доступа: 30.05.2019.

15. О внесении изменений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 ноября 2009 года № 736 «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» [Электронный ресурс]: приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан, 21 марта 2020 г., № КР ДСМ-19/2020. – Режим доступа : https://pharmnews.kz/ru/legislation/prikaz-mz--rdsdm-192020-ot-21-marta-2020-goda_4015. – Дата доступа: 31.05.2020.

16. О некоторых вопросах, связанных с государственной регистрацией в сфере обращения лекарственных средств [Электронный ресурс]: постановление Правительства Кыргызской Республики, 28 августа 2018 г., № 405. – Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/12314?cl=ru-ru>. – Дата доступа: 31.05.2020.

17. Об утверждении порядка государственной регистрации и перерегистрации лекарств, продлении срока действия сер-

тификата, а также отказа в регистрации, перерегистрации лекарств и продления срока действия сертификата, приостановления и аннулирования регистрации, порядка экспертизы в указанных случаях, а также представления и экспертизы пострегистрационных изменений и перечня необходимых документов, список изменений, не требующих новой регистрации, порядка проведения фармацевтических инспекций и признания отчетов компетентных органов других стран и о признании недействительным постановление правительства Республики Армения от 25 апреля 2001г. № 347 [Электронный ресурс]: постановление Правительства Республики Армения, 28 февраля 2019 г., № 162-Н. – Режим доступа: http://www.pharm.am/attachments/article/4826/162_eng.pdf. – Дата доступа: 31.05.2020.

18. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс]: Указ Президента Республики Беларусь, 31 янв. 2019 г., № 499. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=P31900499>. – Дата доступа: 31.05.2020.

19. Об установлении перечня документов для проведения комплекса предварительных технических работ [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 18 мая 2020 г., № 51. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/ru/Documents/Drug>. – Дата доступа: 31.05.2020.

20. Об изменении Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах» [Электронный ресурс]: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 года № 13-З. – Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=37297555. – Дата доступа: 31.05.2020.

21. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения [Электронный ресурс]: решение Совета Евразийской экономической комиссии, 03 ноября 2016 г., № 78 (с изменениями на 30 января 2020 года). – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456026097>. – Дата доступа: 31.05.2020.

Адрес для корреспонденции:
220048, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Мясникова, 39,
Министерство здравоохранения
Республики Беларусь,
тел. раб.: +375 (172) 22-70-81,
Кугач А. А.

Поступила 03.09.2020 г.