






Е.М. Рычихина 
О.Г. Ткаченко 
В.В. Косенко 

Рекомендации для специалистов по регистрации лекарственных препаратов в целях оптимизации работ по процедурам ЕАЭС

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*




✉ **Рычихина Екатерина Михайловна**; richikhina@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

С 2021 г. регистрация новых лекарственных препаратов на территории Российской Федерации осуществляется в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78. Полный переход к правилам регулирования обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) должен быть завершен до 31 декабря 2025 г. Поэтому держателям регистрационных удостоверений требуется как приводить досье на препараты в соответствии с требованиями ЕАЭС, так и вносить изменения в досье и регистрировать новые препараты. Это значительно увеличило нагрузку на регуляторные органы и значительно усложнило регуляторные механизмы в сфере обращения лекарственных средств, а также поставило заявителей перед необходимостью быстро адаптироваться к новым правилам. В статье рассмотрены последовательность регуляторных процедур, содержание работ, даны рекомендации о том, как выделить и оптимизировать каждый этап, определить цели, приоритетность, оценить продолжительность и возможные риски для получения положительных результатов. Описаны примеры применения различных процедур для типичного жизненного цикла досье, что позволит сделать регуляторный процесс более эффективным.

Ключевые слова: управление жизненным циклом досье; тип заявления; регуляторные процедуры; регистрационное досье

Для цитирования: Рычихина Е.М., Ткаченко О.Г., Косенко В.В. Рекомендации для специалистов по регистрации лекарственных препаратов в целях оптимизации работ по процедурам ЕАЭС. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-544>

Е.М. Rychikhina 
О.Г. Tkachenko 
V.V. Kosenko 

Recommendations on the EAEU Marketing Authorisation Procedures to Optimise the Performance of Regulatory Affairs Specialists

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ **Ekaterina M. Rychikhina**; richikhina@expmed.ru

ABSTRACT

Since 2021, the marketing authorisation (MA) of new medicinal products in the Russian Federation has been carried out according to the Rules of Marketing Authorisation and Assessment of Medicinal Products for Human Use that are implemented by Decision No. 78 of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 3 November 2016. The Member States of the Eurasian Economic Union (EAEU) must fully transition to the new regulatory framework by 31 December 2025. Therefore, MA holders are required to bring their existing product dossiers into compliance with EAEU requirements and continue submitting new product applications and dossier variations. Under the circumstances, the burden on regulatory authorities has increased significantly, regulatory mechanisms have become more complicated, and applicants have faced the challenge of swift adaptation to the latest requirements. To contribute towards the success of regulatory submissions, this article covers the sequence of regulatory procedures, the scope of work, and recommendations on dividing the procedures into stages, optimising each stage, determining goals and priorities, and assessing timelines and possible risks. To make the approval process more efficient, the authors illustrate the application of different procedures throughout a typical lifecycle of a dossier.

Key words: dossier lifecycle management; application type; regulatory procedures; registration dossier

For citation: Rychikhina E.M., Tkachenko O.G., Kosenko V.V. Recommendations on the EAEU marketing authorisation procedures to optimise the performance of regulatory affairs specialists. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-544>

Введение

Ввиду перехода от национального регулирования процедур регистрации и экспертизы лекарственных средств к наднациональному все очевиднее становится повышение разноплановой, зачастую невзаимосвязанной и крайне объемной нагрузки на всех участников процесса регистрации и поддержания актуальности регистрационных досье в рамках жизненного цикла лекарственного препарата. Повышение нагрузки характерно как для представителей регуляторных органов и экспертных организаций государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС), так и для участников рынка – заявителей и держателей регистрационных удостоверений (РУ).

Нормативно-правовое регулирование обращения лекарственных средств ЕАЭС предлагает различные инструменты для решения задач по выбору регистрационной стратегии препарата и возможности соответствовать все возрастающим требованиям.

Работа сотрудника фармацевтической компании – специалиста по регистрации или

руководителя подразделения – требует постоянного взаимодействия с другими подразделениями компании по подготовке материалов для создания документов регистрационного досье. Именно поэтому согласно принятой в ноябре 2005 г. системе кодирования ICH¹ общий технический документ (common technical document, CTD²) отнесен к категории M4 (multidisciplinary – междисциплинарная).

Основной целью специалиста по регистрации является достижение конечного результата – государственной регистрации лекарственного препарата и вывода его на рынок. Поэтому для правильного оформления регистрационного досье лекарственного препарата и успешного прохождения регуляторных процедур регистратор обязан знать и неукоснительно исполнять все требования законодательства в области регистрации лекарственных средств.

Необходимо помнить, что все досье на препараты портфелей компаний должны соответствовать требованиям ЕАЭС до 31.12.2025, т.е. в период перехода к единому рынку лекарственных

¹ Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH). В Совет входят представители регуляторных органов и ассоциации производителей лекарственных средств, совместно вырабатывающие требования надлежащей клинической практики, интегрированные в законодательство многих стран.

² CTD – это согласованный на международном уровне формат подготовки заявок на новые лекарственные средства, предназначенные для подачи в региональные регуляторные органы стран-участниц. Разработан Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения (Япония) и начиная с Международной конференции органов по регулированию лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ICDRA) в Париже в 1989 г. CTD поддерживается Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH).

средств ЕАЭС актуальным является девиз: «Думай глобально, действуй локально» (Think globally, act locally)³.

Решение регуляторной задачи по оформлению всех досье в соответствии с требованиями ЕАЭС включает в себя:

- инвентаризацию существующих досье компании;
- сравнительный анализ требований (как национальных, так и ЕАЭС) как к регистрационным досье в целом, так и к документам в составе этих досье в частности;
- определение приоритетов;
- постановку задач и срока их исполнения для досье на каждый препарат;
- разработку плана по выполнению всех вышеперечисленных задач.

На первый взгляд, за оставшиеся 2,5 года (до 31.12.2025) держателям РУ трудно выполнить такой объем работ. Но цель будет достигнута, если двигаться к ней планомерно, локально решая небольшие задачи относительно каждого досье и учитывая ресурсы своих компаний.

В Российской Федерации к настоящему времени накоплен достаточный правоприменительный опыт по регистрации препаратов по процедуре ЕАЭС. Из всех стран содружества наибольшее количество заявлений на регистрацию препаратов в рамках процедур ЕАЭС подано именно в России. Ниже рассмотрим некоторые связанные с этим наиболее актуальные вопросы.

Жизненный цикл регистрационного досье

Любую регуляторную процедуру по Правилам⁴ регистрации и экспертизы лекарственных средств ЕАЭС (далее – Правила ЕАЭС) можно рассматривать как составную часть проекта по управлению жизненным циклом досье. Жизненный цикл досье на лекарственное средство формируется не только производителем/держателем РУ, но и регуляторными органами и включает актуальные, первоначальные и промежуточные редакции документов, входящих в версии досье, а также документы, формируемые в процессе прохождения административных процедур в уполномоченном органе и в процессе экспертизы лекарственного препарата в экспертной организации. Проект по управлению жизненным циклом досье связан с жизненным циклом препарата. На *рисунке 1* представлена модульная шкала жизненного цикла досье, взаимосвязь циклов и показано, как на каждом из этапов жизненного цикла препарата закладываются основы для формирования документов будущего досье.

Процессы фармацевтической разработки, доклинических (ДКИ) и клинических (КИ) исследований лекарственных препаратов могут идти параллельно, отдельные этапы могут повторяться, например масштабирование производства. При внесении изменений в процесс производства может потребоваться вернуть препарат на этап разработки или проведения ДКИ и (или) КИ.



Рис. 1. Шкала (этапность) жизненного цикла препарата от идеи, разработки, масштабирования производства, доклинических (ДКИ) и клинических (КИ) исследований до регистрации и внесения изменений. M1 – модуль 1 (Административная информация), M2 – модуль 2 (Резюме общего технического документа), M3 – модуль 3 (Качество), M4 – модуль 4 (Доклинические исследования), M5 – модуль 5 (Клинические исследования)

³ Оригинальная фраза «Думай глобально, действуй локально» была приписана шотландскому общественному деятелю Патрику Геддесу, биологу, социологу, филантропу и новатору в области градостроительства. Использовалась в различных контекстах.

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Формирование досье на лекарственный препарат происходит не одномоментно, а по мере прохождения препаратом этапов жизненного цикла. Если к началу процедуры регистрации препарата определяющие этапы его жизненного цикла завершены, то для жизненного цикла досье все только начинается. Поэтому важно уже на этапе идеи понимать предполагаемый тип заявления и разрабатывать регистрационную стратегию с выполнением всех нормативных требований, рекомендаций, с учетом современного уровня научных знаний. Этот принцип заложен в формат общего технического документа (ОТД ЕАЭС).

Процесс поддержания досье в актуальном состоянии на протяжении всего жизненного цикла препарата регламентирован, ситуация обновления документов в досье «от процедуры до процедуры»⁵ уходит в прошлое. Регистрационное досье должно быть валидно и доступно в любое время. Валидность в данном контексте означает, что досье должно включать действующие версии документов, содержащих актуальные сведения по каждому параметру досье – от сертификата анализа на используемое в составе препарата вспомогательное вещество до обновления периодической информации по фармаконадзору.

Каждый производитель/держатель РУ выбирает свой подход к обеспечению валидности досье – от офлайн-систем, поддерживающих досье, до современных облачных технологий электронных досье. В связи с непрерывным управлением жизненным циклом досье на препарат необходимо на подготовительных этапах, до создания электронного досье, определить подход к структурированию сведений. При выборе степени детализации следует учесть, что при изменении релевантных сведений в любой момент жизненного цикла препарата требуется замена документов (файлов) в электронном ОТД (эОТД) целиком.

Современные подходы к оценке сведений, которые включаются в документы регистрационного досье на препарат любого вида, основаны на «принципе скепсиса», подразумевающим требование постоянного подтверждения представляемых сведений и их критический анализ как со стороны разработчика, так и со стороны экспертов. Поэтому необходимо заранее определить ключевые или реперные точки, влияющие на процесс формирования и поддержания

досье в актуальном состоянии. Определяющая ключевая точка – это тип заявления.

Вид заявления и тип заявления на регистрацию лекарственного препарата

Важно не путать понятия «вид заявления» и «тип заявления».

*Вид заявления*⁶ – определяет процедуру, в соответствии с которой будет проводиться регистрация (регистрация по процедуре взаимного признания, децентрализованная процедура регистрации, приведение регистрационного досье в соответствие и т.д.).

Тип заявления (фактически тип досье) должен быть определен на этапе идеи о разработке препарата, так как с учетом выбранного типа заявления планируются программы фармацевтической, доклинической и клинической разработки препарата.

С 06.10.2021 в модуль 1 ОТД добавлен документ – резюме обоснования выбранного типа заявления⁷, схема составления которого представлена на рисунке 2.

Тип заявления указывают в следующих документах: отчеты по доклинической и клинической оценке, предварительный сводный отчет, экспертный отчет об оценке безопасности, эффективности и качества (оценка пользовательского тестирования).

Таким образом, для успешного прохождения любой регуляторной процедуры и подготовки досье, отвечающего современным требованиям, выбор типа заявления должен происходить не на уровне комплектования досье перед подачей, а на первом этапе жизненного цикла препарата при формировании идеи о его разработке. И неважно, регистрируется ли воспроизведенный препарат, или приводится досье в соответствие; заявитель должен четко обосновать тип заявления, помня о «принципе скепсиса», требующем подтверждения представляемых сведений и их критического анализа.

Эксперты должны принимать во внимание тип заявления на всем протяжении экспертизы документов досье и результатов исследований, чтобы иметь возможность применения особых оснований для регистрационной процедуры, например концепции биоаналога или гибридного

⁵ Для каждой из процедур, установленных положениями Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», характерен принцип исчерпывающих перечней документов в отличие от процедур по Правилам регистрации ЕАЭС.

⁶ Формы заявлений установлены согласно Приложению № 3 к Правилам (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»).

⁷ Раздел 1.8.2 регистрационного досье в формате ОТД.



Рис. 2. Общая схема составления Резюме обоснования выбранного типа заявления. М1 – модуль 1 досье (Административная информация), М2 – модуль 2 досье (Резюме общего технического документа)

препарата, значимость педиатрических исследований, достаточность проведенных исследований и др. и оценивать представленные в досье сведения во взаимосвязи с типом заявления.

Выбранный тип заявления оценивают на основании совокупности сведений, указанных в резюме обоснования выбранного типа заявления и соответствующих разделах модуля 2 (в отдельных случаях и в документах модулей 3, 4, 5), а также в разделах, которые посвящены описанию разработки препарата определенного вида с указанием, почему была выбрана та или иная стратегия разработки. Это относится ко всем видам препаратов, особенно к тем, в отношении которых отсутствуют результаты собственных исследований.

Цель определения типа заявления заключается в том, что заявитель должен доказать выбранную стратегию разработки и при необходимости привести приемлемые обоснования для отказа от определенных исследований или замены оригинальных исследований данными из источников литературы. Если результаты каких-либо исследований представлены только в форме публикаций, следует уточнить, обладают ли они достаточным качеством для возможности

проведения всестороннего анализа наиболее критических данных.

Критерии, которые необходимо учитывать при определении типа заявления

На определение типа заявления оказывают влияние тип и вид препарата. Согласно Правилам ЕАЭС указанный в заявлении тип препарата может совпадать с видом препарата. Поэтому для определения типа заявления рекомендуется обосновывать вид препарата с учетом его уточненного вида и классификации препарата по природе происхождения действующих веществ, входящих в его состав (рис. 3).

Важно также учитывать *статус препарата*, в отношении которого может быть запрошена регистрация на условиях, условная или ускоренная регистрация. В Правилах ЕАЭС четко определены требования при запросе особых условий регистрации или регистрации с учетом применения критерия исключительного случая при рассмотрении заявления для орфанного препарата, установлены критерии применения условной регистрации и установлены категории препаратов для ускоренной⁸ экспертизы.

⁸ В соответствии с положениями пункта 120.11 Правил ЕАЭС ускоренная экспертиза лекарственных препаратов применяется в отношении орфанных лекарственных препаратов, лекарственных препаратов, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними, лекарственных препаратов, представляющих особую значимость для здоровья населения, в частности, при отсутствии эффективных методов оказания медицинской помощи в государствах-членах, определяемых Экспертным комитетом по лекарственным средствам на основании обращения уполномоченного органа государства-члена, в котором подано обращение заявителя об особой значимости лекарственного препарата до подачи заявления на регистрацию.

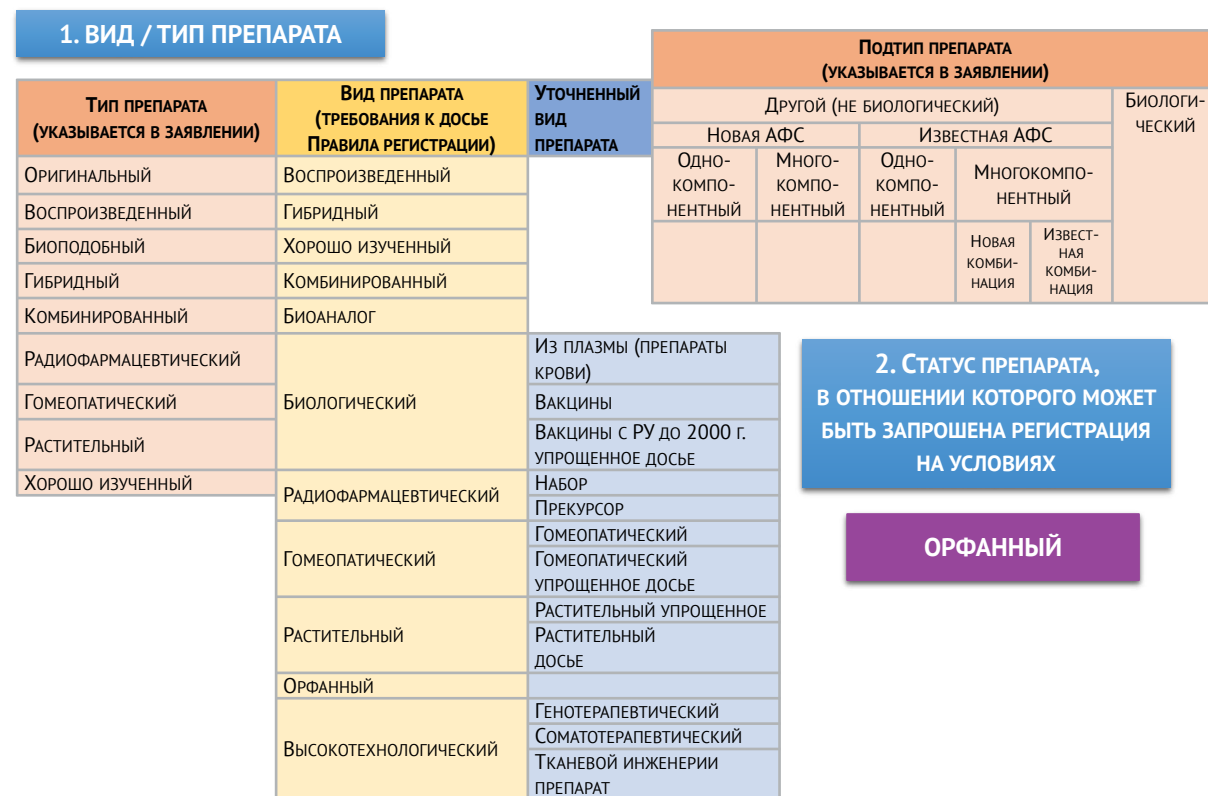


Рис. 3. Критерии определения типа заявления (на основании вида препарата)

Планируемая категория отпуска лекарственного препарата также влияет на выбор типа заявления. К примеру, лекарственный препарат в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения, согласно положениям Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.12.2015 № 178 «О Правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту», отпускается по рецепту.

В случае если уполномоченные органы предусматривают установление подкатегории рецептурных препаратов, подлежащих ограниченному порядку отпуска по специальному требованию, они должны принять во внимание соответствие лекарственного препарата следующим критериям:

- лекарственный препарат в силу своих фармацевтических свойств или новизны либо исходя из интересов общественного здоровья должен применяться исключительно в условиях стационара;
- лекарственный препарат применяется для лечения состояний, которые могут быть диагностированы в условиях стационара или учреждений с соответствующими диагностическими возможностями, несмотря на возможность применения и наблюдения за состоянием пациента в любых условиях.

Таким образом, ожидаемые заявителем требования, которые будут применимы к условиям отпуска лекарственного препарата в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения, должны быть сформулированы как «препарат рецептурного отпуска, исключительно в условиях стационара».

На обоснование выбора типа заявления также оказывают влияние фармацевтические и фармакологические аспекты, которые должны быть приняты во внимание несмотря на то, что на этапе идеи разработки препарата и на ранних этапах его разработки не все они могут быть учтены.

Фармакологические аспекты: планируемое терапевтическое действие, планируемый путь введения, планируемая возрастная категория пациентов.

Фармацевтические аспекты: активная фармацевтическая субстанция (АФС) новая или известная, природа АФС, планируемая лекарственная форма.

На рисунке 4 перечислены процедуры, которые способны оказать влияние на обоснование выбора типа заявления.

Например, процедура приведения регистрационного досье в соответствие с требованиями

ВИД ПРОЦЕДУРЫ / ЗАЯВЛЕНИЯ

РЕГИСТРАЦИЯ	ПРИВЕДЕНИЕ В СООТВЕТСТВИЕ	ВНЕСЕНИЕ ЗНАЧИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
РЕГИСТРАЦИЯ ХОРОШО ИЗУЧЕННОГО ПРЕПАРАТА	ПРИВЕДЕНИЕ В СООТВЕТСТВИЕ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕГИСТРАЦИЕЙ	ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПО ТИПУ РАСШИРЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ

ТИП ПРОЦЕДУРЫ

ПРОЦЕДУРА ВЗАИМНОГО ПРИЗНАНИЯ

ДЕЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ ПРОЦЕДУРА

Рис. 4. Критерии определения типа заявления (на основании выбора процедуры)

ЕАЭС в зависимости от типа заявления может идти, как минимум, тремя путями в зависимости от типа заявления:

- 1) приведение в соответствие только в референтном государстве с целью продолжения обращения только в нем;
- 2) приведение в соответствии в нескольких странах, где лекарственный препарат зарегистрирован по национальным требованиям;
- 3) приведение в соответствии в нескольких странах, где лекарственный препарат зарегистрирован и не зарегистрирован;
- 4) другие случаи.

Таким образом, рассмотрев перечисленные критерии применительно к конкретному препарату, специалист по регистрации сможет выбрать тип заявления, что не только определит тип будущего досье и стратегию фармацевтической, доклинической и клинической разработки препарата, но и даст дополнительные аргументы при обсуждении с отделом маркетинга плана вывода препарата на рынок (человеческие, временные и финансовые ресурсы).

Рассмотрим на примерах некоторые случаи выбора типа заявления при различных процедурах.

Пример № 1. Выбор типа заявления для комбинированного препарата

Идея по разработке препарата. Компания планирует вывести на рынок Российской Федерации лекарственный препарат, на который бы распространялся режим эксклюзивности данных (data exclusivity) в течение 6 лет.

Учитывая временные рамки от идеи до регистрации оригинального препарата, для конкретной компании наиболее привлекательный путь — комбинация двух или более ранее известных активных веществ в одной лекарственной форме.

Информация о препарате на этапе идеи. В составе лекарственного препарата планируются два действующих вещества, которые в соответствии с законодательством зарегистрированы как однокомпонентные препараты, лекарственная форма, скорее всего, — для приема внутрь, но в комплекте с растворителем (что создает дополнительное ограничение для возможных конкурентов, поскольку требует соответствующих технологических возможностей предприятия), область применения — отхаркивающее и муколитическое действие.

Задача для специалиста по регистрации. Определить тип заявления → тип будущего досье → подходы к стратегии разработки препарата: фармацевтической, доклинической и клинической.

Для лучшего понимания задачи дадим дополнительные пояснения. При вступлении Российской Федерации во Всемирную торговую организацию (ВТО) было принято условие о введении в законодательство режима эксклюзивности данных в отношении доклинических и клинических исследований, а для реализации этого условия введена поправка в ст. 18 Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»⁹.

⁹ Не допускается использование в коммерческих целях информации о результатах доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, представленной заявителем для государственной регистрации лекарственного препарата, без его согласия в течение шести лет с даты государственной регистрации референтного лекарственного препарата в Российской Федерации (ч. 18 введена Федеральным законом Российской Федерации от 22.12.2014 № 429-ФЗ).

До сих пор существуют разные мнения относительно того, будет ли действовать эта норма, если препарат планируется к регистрации и будет зарегистрирован по Правилам ЕАЭС. Прямой нормы в законодательстве об обращении лекарственных средств в ЕАЭС, запрещающей использование в коммерческих целях информации о результатах ДКИ и КИ, и, соответственно, регистрации препарата на основании этих данных до истечения 6 лет, нет.

Однако ряд нормативных правовых актов, регламентирующих функционирование единого фармрынка, косвенно позволяет применять положения о защите эксклюзивности данных КИ, установленных законодательством Российской Федерации. В частности, согласно ст. 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС, регулирование обращения лекарственных средств осуществляется в том числе в соответствии с законодательством государств-членов. Ст. 42 Правил ЕАЭС устанавливает одним из основных принципов проведения экспертизы регистрационного досье обязанность выполнения требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право ЕАЭС. Это положение косвенно свидетельствует о возможности отклонения уполномоченным органом заявления на регистрацию в случае несоблюдения требования в отношении защиты эксклюзивности данных. Кроме того, соглашения Всемирной торговой организации (ВТО) устанавливают базовый набор требований с достаточно широкими формулировками, позволяющими конкретизировать требования и вводить более сложную регуляторную систему в рамках региональных торговых соглашений. В случае возникновения правовой коллизии региональными соглашениями обычно определяется преимущественная сила положений соглашения ВТО. Так, согласно Договору о функционировании Таможенного союза в рамках многосторонней торговой системы от 19 мая 2011 г., с даты присоединения любого из государств-членов ЕАЭС к ВТО положения соглашения ВТО становятся частью правовой системы Таможенного союза.

В помощь специалисту по регистрации предлагаем следующий алгоритм определения типа заявления на этапе идеи о разработке препарата.

1. Определить вид/тип препарата.

Согласно Информационному справочнику¹⁰ ЕАЭС комбинированный препарат – лекарственный препарат, содержащий более одной фармацевтической субстанции. В Правилах ЕАЭС определение комбинированного препарата отсутствует, но есть понятие нового лекарственного препарата (ч. 9 раздела II приложения 1 к Правилам ЕАЭС), представляющего собой комбинацию двух или более ранее известных активных веществ в одной лекарственной форме (то есть активных веществ, входящих в состав комбинированного лекарственного препарата, но ранее зарегистрированных в составе однокомпонентных препаратов). Следует отметить, что однокомпонентные лекарственные препараты, представленные в комбинированной упаковке, не могут рассматриваться в качестве комбинированных лекарственных препаратов (так называемые наборы).

2. Определить статус препарата и возможность запроса в отношении него (регистрация на условиях или ускоренная регистрация).

С учетом исходных данных, регистрация на условиях или ускоренная регистрация не могут быть использованы, поскольку планируемая область применения препарата (муколитик) не затрагивает орфанные заболевания. К препаратам, которые представляют особую значимость для здоровья граждан, предназначены для лечения серьезных или опасных для жизни заболеваний, планируемый препарат также не относится.

3. Определить категорию отпуска.

Новый препарат подлежит обычному рецептурному отпуску без дополнительных ограничений. Возможно одобрение безрецептурного отпуска для краткосрочного применения, в течение которого эффект маскирования основного заболевания не будет иметь клинически значимых последствий.

4. Рассмотреть фармацевтические и фармакологические аспекты.

АФС не новые, сведения о них включены в реестр лекарственных средств ЕАЭС, заявлять для АФС статус новых АФС не надо.

Вспомогательные вещества для разработки лекарственной формы планируется использовать известные, фармакопейного качества.

¹⁰ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.01.2021 № 2 «Об актуализированном Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

Лекарственная форма для приема внутрь в комплекте с растворителем: порошок для приготовления раствора или суспензии для приема внутрь, растворитель – вода.

Область применения – отхаркивающее и муколитическое действие. Популяция пациентов – взрослые.

Дозировки не определены, планируются пропорционально зарегистрированным однокомпонентным препаратам. Режим дозирования не установлен.

5. Выбрать вид процедуры/заявления: регистрация по Правилам ЕАЭС.

6. Выбрать тип процедуры: процедура взаимного признания в двух и более странах.

Решение задачи (пример № 1) с учетом проведенной оценки: заявление на регистрацию по процедуре взаимного признания, комбинированного препарата (многокомпонентный, новая комбинация двух ранее известных активных веществ в одной лекарственной форме для приема внутрь), рецептурного отпуска для симптоматической терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов (рис. 5).

Для определенного типа заявления специалист по регистрации готовит обоснование по приведенному алгоритму со ссылками на нормы и положения Правил ЕАЭС, планирует стратегию разработки и начинает шаг за шагом формировать регистрационное досье.

Пример № 2. Обоснование подходов к стратегии разработки препарата и подготовка отсутствующих документов для приведения досье в соответствие с требованиями ЕАЭС

Идея о разработке препарата. Препарат зарегистрирован по национальному законодательству Российской Федерации (РУ бессрочное). В досье нет данных для обоснования типа заявления и обоснований по разработке препарата.

Характеристики препарата. В составе три активных вещества, которые зарегистрированы в Российской Федерации как однокомпонентные¹¹, имеются аналогичные препараты, зарегистрированные в Российской Федерации¹². Лекарственная форма для приема внутрь.

Задача для специалиста по регистрации. Определить тип заявления → обосновать



Рис. 5. Алгоритм действий специалиста по регистрации для примера № 1

¹¹ В соответствии с требованиями Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹² То же.

подходы к стратегии разработки препарата и подготовке отсутствующих документов для приведения досье в соответствие с требованиями ЕАЭС.

Предполагается следующий алгоритм действий.

1. Определить вид и тип (подтип) препарата (согласно Информационному справочнику ЕАЭС).

Комбинированный препарат – препарат, содержащий более одной фармацевтической субстанции.

Воспроизведенный препарат – препарат, который имеет такой же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и оригинальный препарат, и биоэквивалентность которого оригинальному лекарственному препарату подтверждается соответствующими исследованиями биодоступности. Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой.

Гибридный препарат – препарат, не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата при невозможности подтверждения его биоэквивалентности с помощью исследований биодоступности, а также в случае, если в данном препарате произошли изменения действующего вещества (веществ), показаний к применению, дозировки, лекарственной формы или пути введения по сравнению с оригинальным препаратом.

Новые лекарственные препараты – препараты, представляющие собой комбинацию двух или более ранее известных активных веществ в одной лекарственной форме.

Следует обратить внимание на распространенный вопрос отечественных производителей воспроизведенных препаратов при действии по процедуре приведения досье в соответствие с Правилами ЕАЭС. Если препарат был зарегистрирован по национальной процедуре в Российской Федерации¹³ как воспроизведенный препарат, в отношении него были проведены сравнительные исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности или не были проведены (препарат регистрировался до вступления в действие Федерального закона Российской Федерации

от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» или подпадал под критерии исключения¹⁴ и регистрировался на основании данных из литературных источников), то зачем на этапе приведения досье в соответствие с Правилами ЕАЭС указывать для такого препарата тип/вид – гибридный? Чтобы вернуться на этап разработки и провести соответствующие исследования, которые требуется включить в досье гибридных препаратов по Правилам ЕАЭС для обоснования выбранного типа заявления? В Российской Федерации отсутствовало понятие «гибридный препарат», следовательно, производители не могли его применять на этапе обоснования подходов к разработке своих препаратов.

Регуляторные системы стран ЕАЭС все еще находятся в состоянии переходного периода, реестр зарегистрированных препаратов ЕАЭС не сопоставим с реестрами отдельных государств, в него попросту еще не включены все оригинальные препараты. Поэтому общим для процедуры приведения регистрационного досье в соответствие является правило: какой вид был присвоен препарату в рамках регистрации по национальной процедуре, такой и следует указывать в заявлении.

2. Определить статус препарата и выяснить, может ли в отношении него быть запрошена регистрация на условиях или ускоренная регистрация.

Неприменимо, препарату не присвоен статус орфанного.

3. Определить категорию отпуска.

Отнесение лекарственного препарата к рецептурным или безрецептурным лекарственным препаратам осуществляется при регистрации лекарственного препарата. Изменение категории отпуска лекарственного препарата возможно при подтверждении регистрации (перерегистрации) и внесении изменений в регистрационное досье, требующих экспертизы ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата.

Так как в данном случае применяется процедура приведения в соответствие, то одновременное внесение таких изменений невозможно. Поэтому следует указать текущую категорию отпуска, присвоенную в рамках регистрации по национальной процедуре.

¹³ В соответствии с требованиями Федерального закона Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹⁴ То же.

4. Фармацевтические и фармакологические аспекты.

Лекарственный препарат зарегистрирован по национальной процедуре.

5. Вид процедуры/заявления: приведение досье в соответствие Правилам ЕАЭС.

6. Тип процедуры: процедура взаимного признания в 1-й стране.

Решение задачи (пример № 2) с учетом проведенной оценки: заявление на приведение досье в соответствие Правилам ЕАЭС воспроизведенного препарата (многокомпонентный, известная комбинация), рецептурного отпуска для (указать область терапевтического применения) у взрослых пациентов (рис. 6).

Каждый проект по управлению жизненным циклом досье отдельного препарата уникален и имеет свои сроки, свои требования, свои цели.

До конца 2025 г. для держателей РУ на первый план выходят процедуры:

- приведение досье на препараты в соответствии с требованиями ЕАЭС;
- внесение изменений в досье;
- регистрация новых препаратов.

У этих разных процедур есть много общего. Каждую процедуру можно разделить на этапы, которые включают в себя повторяющиеся процессы.

Регуляторная процедура с позиции специалиста по регистрации компании-заявителя включает не только этапы прохождения непосредственно самой процедуры в уполномоченном регуляторном органе и (или) в экспертной организации, но и подготовительные этапы. Очевидно, что самыми критичными для успешного прохождения регуляторной процедуры являются подготовительные этапы, которые совпадают с подготовительными этапами проекта по управлению жизненным циклом досье.

Подготовительные этапы:

- подготовка отдельных документов досье;
- внутреннее согласование (валидация);
- формирование заявления и электронного досье (R.022);
- подача заявления.

Стандартная схема жизненного цикла проекта состоит из пяти фаз:

- инициация;
- планирование;
- исполнение;
- контроль;
- завершение.

Обычно в начале нового проекта эти фазы следуют друг за другом по порядку (линейный проект), но так бывает не всегда. Например, управление жизненным циклом досье представляет собой циклический проект и имеет свои особенности.



Рис. 6. Алгоритм решения задачи специалиста по регистрации для примера № 2

1. В случае внесения изменений, инициированных внешней стороной (регуляторные органы), например изменение требований к общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), введение новых фармакопейных требований, запрос в рамках прохождения процедур, необходимо вернуться к фазе «Планирование», чтобы учесть изменения.
2. В случае внесения изменений, инициированных в соответствии с внутренними потребностями (маркетинг, служба закупки и обеспечения предприятия и т.д.), необходимо вернуться к фазе «Инициация», чтобы учесть изменения.
3. Фаза «Завершение» применима к отдельным процедурам в рамках управления проектом, но не ко всему проекту по управлению жизненным циклом досье.

Такой гибкий подход упрощает процессы управления изменениями в ходе жизненного цикла досье. Особенно это актуально для процедуры уведомления регуляторных органов о внесении незначимых изменений IA типа в течение 365 календарных дней со дня введения таких изменений. Такие возможности при ведении досье в «ручном» режиме будут требовать от сотрудников предельной внимательности и ответственности. А от руководителей отделов

регистрации – уверенности, что при смене специалиста по регистрации все документы досье будут тщательно систематизированы и доступны для дальнейшей работы других сотрудников.

Эта последовательность фаз может показаться формальностью, но на самом деле такой организованный подход очень помогает управлять жизненным циклом досье, более четко распределять роли и обязанности участников процесса, улучшать взаимодействие между подразделениями и добиваться стабильных результатов.

Процедура регистрации лекарственного препарата по Правилам ЕАЭС

Фазы по управлению проектом жизненного цикла досье на примере процедуры регистрации лекарственного препарата по Правилам ЕАЭС представлены на рисунке 7.

Фаза 1. Инициация. Это подготовительный этап, когда нужно убедиться, что проект по регистрации препарата действительно осуществим, прежде чем вкладывать силы в планирование и решение последующих задач. Эта фаза включает в себя разработку регистрационной стратегии, в том числе определение типа заявления, типа досье, оценку рисков, сроков и ограничений. Фаза инициации – фундамент



Рис. 7. Фазы жизненного цикла проекта по управлению досье в процессе регистрации препарата по правилам Евразийского экономического союза. ЛП – лекарственный препарат, ДКИ – доклинические исследования, КИ – клинические исследования, M1 – модуль 1 (Административная информация), M2 – модуль 2 (Резюме общего технического документа), M3 – модуль 3 (Качество), M4 – модуль 4 (Доклинические исследования), M5 – модуль 5 (Клинические исследования), коды документов указаны четырехзначным числом

для успешного выполнения проекта подготовки регистрационного досье.

Фаза 2. Планирование. Совпадает с этапом разработки жизненного цикла препарата. Включает в себя стратегии разработки препарата (фармацевтическая, доклиническая, клиническая), определение внутренних и внешних ключевых участников процесса разработки препарата, сбор сведений и материалов для подготовки документов досье. В результате должны сформироваться общие представления о том, как будет реализовываться проект по управлению регистрационным досье.

Фаза 3. Исполнение. Включает в себя координацию деятельности подразделений компании и внешних исполнителей по подготовке информации и материалов для создания документов регистрационного досье, создание документов досье, формирование досье в бумажном и электронном форматах версии 0000.

Именно на этом этапе участники процесса совершают большинство ошибок. Необходимо тщательно планировать действия и строго их выполнять; убедиться, что каждый участник процесса придерживается стратегии разработки и выполняет свою часть работы.

Фаза 4. Контроль. Обычно совпадает по времени с началом регуляторной процедуры. Включает в себя взаимодействие с уполномоченным регуляторным органом и экспертной организацией, подачу досье на регистрацию (электронные сервисы, образцы), ответы на запросы. Жизненный цикл управления досье требует определенной гибкости. Во время фазы контроля могут возникать ситуации, требующие корректировки. В случае получения запроса в рамках прохождения процедур необходимо вернуться к фазе «Планирование», чтобы учесть изменения в досье и предоставить требуемый ответ. Использование программы по управлению проектами досье поможет обеспечить прозрачность данных, иметь общее представление о ходе выполнения проекта, отслеживать отдельные задачи и рабочую загрузку исполнителей.

Фаза 5. Завершение. Это финал проекта по регистрации, но еще не всего проекта по управлению жизненным циклом досье. Включает в себя получение РУ, утвержденных документов досье, размещение всех документов и материалов в централизованном хранилище, архивирование утвержденной версии досье во избежание внесения неучтенных изменений, сдачу проекта

клиенту или внутренним заказчикам и подразделениям, отвечающим за выпуск препарата в гражданский оборот (производство, контроль качества, поставки, обеспечение качества, сбыт).

При инициации внесения изменений или при продолжении процесса регистрации препарата в странах признания все фазы проекта повторяются, начиная с планирования, с небольшими отличиями в фазе планирования.

Процедура приведения досье в соответствие с требованиями ЕАЭС

Фазы по управлению проектом жизненного цикла досье на препарат на примере процедуры приведения досье в соответствие с требованиями ЕАЭС представлены на *рисунке 8*.

Основное отличие управления проектом жизненного цикла досье во время процедуры приведения в соответствие с требованиями ЕАЭС от процедуры регистрации по правилам ЕАЭС связано с начальными фазами процедуры, т.е. с определением вида процедуры, как это указано на *рисунке 9*.

Фаза 1. Инициация. При приведении досье в соответствие с требованиями ЕАЭС фаза инициации включает в себя определение типа заявления и определение вида процедуры приведения.

Фаза 2. Планирование. Включает в себя анализ документов национального РУ со всеми внесенными изменениями, при необходимости определение внутренних и внешних ключевых участников. В случае выбора процедуры приведения в соответствие с последующей регистрацией или приведения в соответствие с одновременным внесением изменений необходим также анализ рисков и ограничений.

Остальные фазы жизненного цикла досье при процедуре приведения в соответствие не отличаются от проекта по управлению досье по процедуре регистрации.

При планировании регуляторных процедур специалистам по регистрации, как правило, приходится ориентироваться на сроки и задачи, которые ставят коммерческие подразделения компаний. Но решения, которые сегодня необходимы для реализации маркетингового плана, с учетом длительности регистрационных процедур через год могут оказаться невостребованными. И наоборот, необходимые с точки зрения специалиста по регистрации задачи и решения кажутся незначительными коммерческим подразделениям. Специалисты по регистрации проявляют осторожность, выбирают решения со



Рис. 8. Фазы жизненного цикла проекта по управлению досье на препарат согласно процедуре приведения в соответствие с требованиями Евразийского экономического союза. ЛП – лекарственный препарат, ДКИ – доклинические исследования, КИ – клинические исследования, М1 – модуль 1 (Административная информация), М2 – модуль 2 (Резюме общего технического документа), М3 – модуль 3 (Качество), М4 – модуль 4 (Доклинические исследования), М5 – модуль 5 (Клинические исследования), коды документов указаны четырехзначным числом

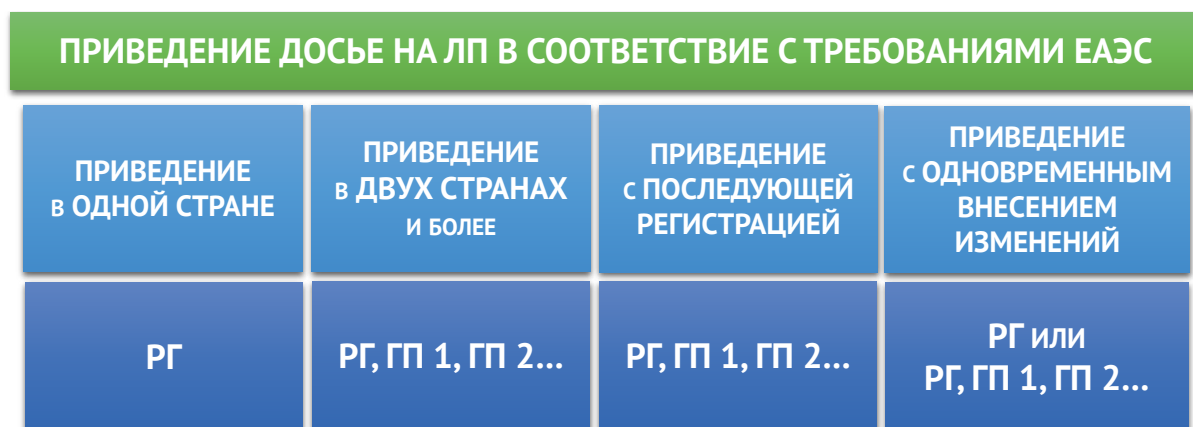


Рис. 9. Примеры видов процедуры приведения регистрационного досье в соответствии с требованиями Евразийского экономического союза (ЕАЭС). РГ – референтное государство, ГП – государство признания

множеством запасных (часто ненужных) вариантов, тем самым увеличивая свою загруженность и загруженность экспертной организации.

На наш взгляд, целесообразно все препараты продуктового портфеля компании, как уже выведенные на фармацевтический рынок, так и находящиеся на разных этапах разработки, для определения приоритетности и планирования регуляторных процедур ЕАЭС разделить на три категории, определив для каждой категории срок подачи документов.

1. Зарегистрированные по национальной процедуре препараты с ранжированием по сроку действия РУ (срочные/бессрочные).
2. Зарегистрированные по процедуре ЕАЭС препараты с ранжированием по сроку действия РУ (срочные/бессрочные). Следует контролировать срок действия РУ.
3. Препараты в разработке. По сроку готовности досье.

Становится неактуальным подтверждение срочного РУ по национальным требованиям (срок

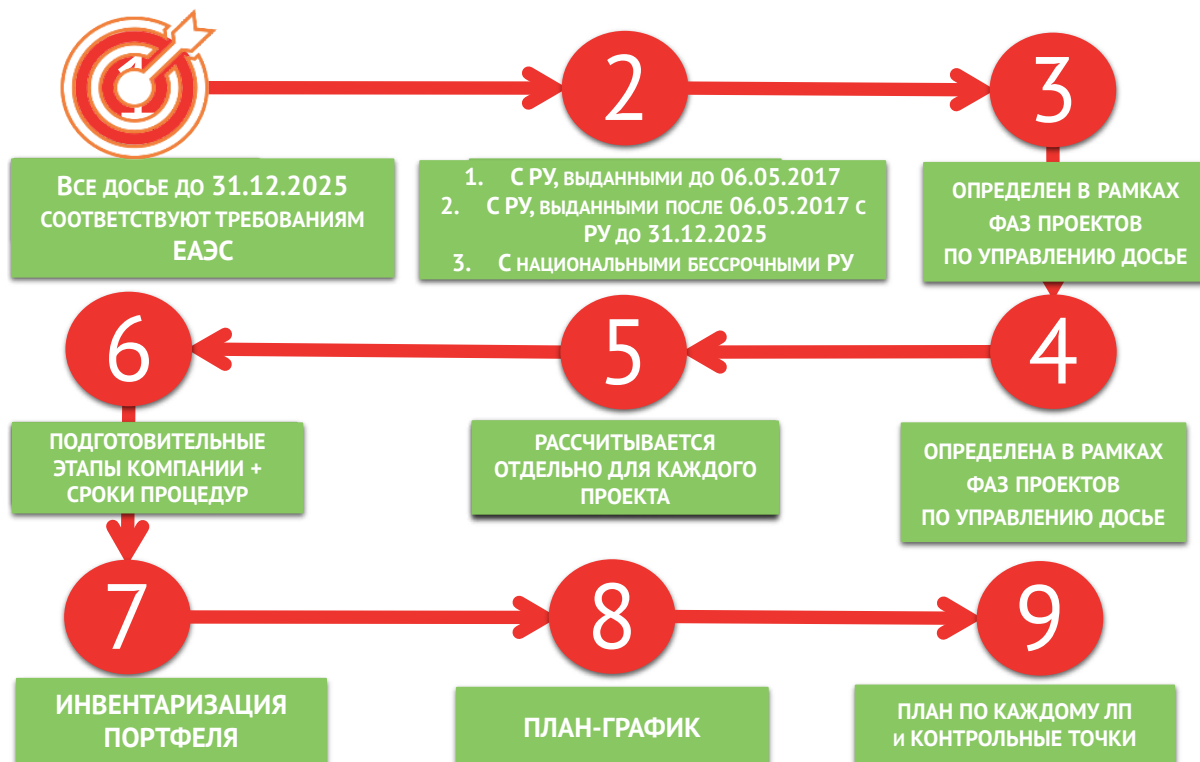


Рис. 10. Планирование регуляторных процедур Евразийского экономического союза. Последовательность этапов

действия до 31.12.2025). Вместо этого следует приводить досье в соответствие Правилам ЕАЭС и уже в него вносить необходимые изменения. Тем более что ряд изменений, требующих срочного внесения, допускается вносить одновременно с процедурой приведения в соответствие.

Общая схема планирования регуляторных процедур по Правилам ЕАЭС представлена на рисунке 10 и состоит из следующих этапов.

1. Определение целей: до 31.12.2025 все досье на препараты портфеля компании необходимо привести в соответствие с требованиями ЕАЭС.
2. Определение приоритетности: в первую очередь следует приводить в соответствие досье на препараты, зарегистрированные по национальной процедуре со срочными РУ, выданными до 06.05.2017, затем – выданные после 06.05.2017 и только после этого – на препараты, зарегистрированные по национальной процедуре с бессрочными РУ.
3. Состав работ определен в рамках фаз проектов по управлению досье.
4. Последовательность работ определена в рамках фаз проектов по управлению досье.

5. Определение потребностей в ресурсах рассчитываются для каждого проекта отдельно.

6. Оценка продолжительности работ: подготовительные этапы в компании + сроки процедур.

7. Оптимизация задач: если продолжительность работ и запланированные ресурсы не позволяют достичь цели, возможно проведение инвентаризации портфеля и отзыв РУ.

8. Общий план-график необходимых работ по всем процедурам.

9. План-график по каждому препарату и установление контрольных точек.

Многие компании уже успешно освоили процедуру приведения досье в соответствие и приступили к процессу регистрации по Правилам ЕАЭС, некоторые компании уже вносят изменения в РУ, выданные по Правилам ЕАЭС.

Благодаря предложенной поэтапной организации и структурированию задач можно сосредоточить усилия на более важных участках работы, эффективнее отслеживать рентабельность и не упустить значимых деталей, необходимых для успешного вывода препарата на рынок.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.М. Рычихина* – концепция работы; *О.Г. Ткаченко* – написание и оформление текста рукописи; *В.В. Косенко* – утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. В.В. Косенко является главным редактором журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Ekaterina M. Rychikhina* elaborated the concept. *Oksana G. Tkachenko* drafted and formatted the manuscript. *Valentina V. Kosenko* approved the final version of the article for publication.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Valentina V. Kosenko is the Editor-in-Chief of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Рычихина Екатерина Михайловна, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-2538>
richikhina@expmed.ru

Ткаченко Оксана Геннадьевна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8368-9001>
tkachenkoog@expmed.ru

Косенко Валентина Владимировна, канд. фарм. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>
General@expmed.ru

Ekaterina M. Rychikhina, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-2538>
richikhina@expmed.ru

Oksana G. Tkachenko
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8368-9001>
tkachenkoog@expmed.ru

Valentina V. Kosenko, Cand. Sci. (Pharm.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8353-7863>
General@expmed.ru

Поступила 21.03.2023

После доработки 03.05.2023

Принята к публикации 03.05.2023

Online first 16.06.2023

Received 21 March 2023

Revised 3 May 2023

Accepted 3 May 2023

Online first 16 June 2023