УДК 615.038
https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-152-163

CC BY 4.0

Регистрация на основе неполных клинических данных: международный опыт и перспективы

Д. В. Горячев, Н. Е. Уварова, Г. В. Шукшина*

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

Резюме. Обязательным условием применения нового лекарственного препарата в клинической практике является его государственная регистрация. Сбор необходимого для регистрации объема клинических данных в ряде случаев может продолжаться много лет, что особенно критично для заболеваний, имеющих злокачественное течение и не имеющих альтернативной терапии. Дефицит лечения создает условия для появления социального запроса на скорейшее внедрение в клиническую практику эффективной терапии. Возникновение таких запросов привело к формированию в регуляторной практике подходов, направленных на ускорение регистрации препаратов как за счет сокращения сроков, так и за счет выполнения пострегистрационных условий. Цель работы — анализ регуляторных подходов к процедуре ускоренной регистрации лекарственных препаратов на основании неполных клинических данных и возможных перспектив ее применения в Российской Федерации. В работе описаны возможные пути регистрации на основе неполных клинических данных, имеющиеся в практике мировых регуляторных органов, а также подходов, сформированных в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) и в рамках национальной процедуры регистрации. Показано, что подходы регуляторных органов США, Европейского союза, а также Японии, имея ряд различий, имеют общую цель — ускорение регистрации препаратов с обозначенной неудовлетворенной медицинской потребностью. Отмечено, что в рамках ЕАЭС предусмотрена процедура регистрации на условиях, однако предложенные критерии не позволяют применить этот подход для условий, соответствующих неудовлетворенным медицинским потребностям в реальной клинической практике. Создание подобной процедуры в рамках национальной системы позволит избрать компромиссный вариант между запросами здравоохранения и необходимыми рамками принятия обоснованного решения регуляторными органами. Ускорение выведения на отечественный рынок новых препаратов для применения в тех областях, где существуют неудовлетворенные медицинские потребности, станет положительным вектором развития отечественного законодательства в сфере регулирования обращения лекарственных средств.

Ключевые слова: государственная регистрация лекарственных средств; ускоренная регистрация; регистрация на условиях; неудовлетворенная медицинская потребность; пострегистрационные меры

Для цитирования: Горячев ДВ, Уварова НЕ, Шукшина ГВ. Регистрация на основе неполных клинических данных: международный опыт и перспективы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):152–163. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-152-163

***Контактное лицо:** Шукшина Галина Викторовна; shukshinagv@expmed.ru

Marketing Authorisation Based on Incomplete Clinical Data: International Experience and Prospects

D. V. Goryachev, N. E. Uvarova, G. V. Shukshina*

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

Abstract. No new drug can be used in clinical practice without marketing authorisation. Acquisition of the necessary amount of clinical data may take several years, which is especially critical for pernicious diseases for which no alternative therapy is available. Lack of treatment options creates conditions in which early introduction of efficacious therapy into clinical practice is becoming crucial. This need resulted in the development of new regulatory approaches aimed at accelerated approval of drugs both by reducing the time frame and by fulfilling post-authorisation requirements. The aim of the study was to review regulatory approaches to the accelerated authorisation procedure based on incomplete clinical data, and analyse their potential use in the Russian Federation. The paper presents an overview of authorisation pathways based on incomplete clinical data, which are used by different regulatory authorities, as well as regulatory approaches used in the Eurasian Economic Union (EAEU) and as part of the Russian national authorisation procedure. It was demonstrated that the approaches used by the US, European, and Japanese regulatory authorities, despite some differences, share a common objective of accelerated approval of drugs that fill an unmet medical need. The EAEU also has a conditional approval procedure, but the proposed criteria do not make it possible to use this approach in a real clinical situation of an unmet medical need. A similar national procedure would make it possible to reach a compromise between the needs of the healthcare system and the sound basis for informed decisions of the regulatory authority. Accelerated introduction of novel drugs that address unmet medical needs would set the national regulation in the area of drug circulation on the right track.

Key words: marketing authorisation; accelerated approval; conditional marketing authorisation; unmet medical need; post-authorisation measures

For citation: Goryachev DV, Uvarova NE, Shukshina GV. Marketing authorisation based on incomplete clinical data: international experience and prospects. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2020;10(3):152–163. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-152-163

***Corresponding author:** Galina V. Shukshina; shukshinagv@expmed.ru

Применение нового лекарственного препарата (ЛП) в клинической практике начинается после его регистрации, основанной на положительной оценке его эффективности и безопасности. Процедура регистрации ЛП достаточно формализована и отрегулирована нормативно-правовыми актами как в рамках национального законодательства и законодательства Евразийского экономического союза (ЕАЭС), так и согласно требованиям ведущих зарубежных регуляторных органов (Food and Drug Administration, FDA; European Medicines Agency, EMA[1]). В соответствии со стандартной процедурой объем представляемых клинических данных должен быть достаточным для проведения оценки эффективности и безопасности лекарственного средства (ЛС), заявленного на регистрацию. В ряде случаев длительность сбора достаточных доказательств (получение результатов необходимых клинических исследований) составляет несколько лет, а заболевание, для которого планируется использовать препарат, имеет злокачественное течение и отсутствует альтернативная терапия, значимо влияющая на его течение.

При определенном дефиците данных клинических исследований появляется неопределенность для признания благоприятным отношения ожидаемой пользы к возможным рискам применения препарата. При отрицательном решении регуляторного органа в связи с нехваткой клинических данных может быть упущена возможность облегчения течения заболевания у пациента, не имеющего никакой альтернативы лечения. Однако при разрешении применения препарата на основании неполных данных есть риск неэффективности препарата или даже его негативного влияния, не обнаруженного в неполной программе клинических исследований.

Существенный дефицит эффективной терапии для ряда состояний и заболеваний, имеющих неблагоприятное течение, создает условия для появления социального запроса на скорейшее внедрение в клиническую практику новых методов лечения. Причем подобный запрос формируется как со стороны пациентов, так и со стороны врачебного сообщества. Эти основные участники системы здравоохранения солидарны в необходимости использовать все имеющиеся возможности и готовы принять на себя ответственность за определенные риски лечения. Отсутствие регистрации препарата вызывает в этом случае критику правил и административной процедуры стандартной регистрации ЛП. Пациенту и ответственным за него лицам необходима надежда на облегчение состояния, а врачу необходима возможность назначения терапии, которая позволит продолжить диалог с пациентом. Производителю ЛП, в свою очередь, важно максимально быстро вывести препарат в обращение. Запрос на быструю регистрацию препарата от всех участников направлен к регуляторной системе, призванной быть гарантом применения ЛП с благоприятным отношением пользы к возможным рискам. Кроме того, система здравоохранения будет нести финансовое бремя, связанное с закупками нового препарата для гарантированного обеспечения пациентов, а неопределенность клинического эффекта создает неопределенность в обоснованности экономических затрат.

Цель работы — анализ регуляторных подходов к процедуре ускоренной регистрации лекарственных препаратов на основании неполных клинических данных и возможных перспектив ее применения в Российской Федерации.

В практике FDA и EMA используется подход, основанный на возможности ускорения регистрации препаратов в отдельных случаях, причем это реализуется как путем сокращения сроков, так и за счет выработки определенных условий, которые необходимо выполнять в пострегистрационный период. Основы этих процедур были заложены FDA около 30 лет назад [1].

Заявитель в США располагает четырьмя возможными подходами для ускорения регистрации ЛП: «приоритетное рассмотрение» (Priority review), признание «прорывной терапии» (Breakthrough therapy), «ускоренное разрешение» (Accelerated approval) и «быстрый путь» (Fast track). Все эти подходы имеют свои особенности и соответствующие процедуры, например статус препарата для прорывной терапии позволяет выбрать дальнейший путь для получения разрешения.

Приоритетное рассмотрение (Priority review). Этот подход существует в FDA с 1992 г., когда на основании Закона о сборах при подаче заявок на регистрацию рецептурных лекарственных препаратов (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA) было сформировано 2 потока рассмотрения досье на регистрацию: стандартный, продолжительностью 10 месяцев, и приоритетный — 6 месяцев [2]. Для приоритетного рассмотрения необходимо условие: одобрение ЛП должно привести к значительному повышению безопасности или эффективности лечения, диагностики или профилактики серьезных состояний.

В качестве аргументации возможности такого рассмотрения FDA принимает[2]:

- доказательство высокой эффективности лечения, профилактики или диагностики состояния;
- устранение или существенное снижение нежелательных реакций на препарат, ограничивающих лечение;

[1] FDA — Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств; EMA — Европейское агентство по лекарственным средствам.
[2] Priority Review. https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review

- документально подтвержденное повышение приверженности лечению пациентов, что приведет к улучшению исходов;

- доказательства безопасности и эффективности ЛП в новой субпопуляции пациентов.

Важным в процедуре приоритетного рассмотрения является отсутствие сокращения длительности клинических исследований препарата и требований к степени значимости доказательств его эффективности и безопасности.

Ускоренное разрешение (Accelerated approval)[3]. Процедура разработана FDA в отношении препаратов для лечения серьезных заболеваний и для применения в тех областях, где существуют неудовлетворенные медицинские потребности. Важной особенностью является то, что цели в клинических исследованиях могут быть ограничены критериями, основанными на суррогатных конечных точках. Суррогатная конечная точка — это маркер клинической пользы (лабораторный показатель, рентгенографическое изображение, симптом или иной признак), который с большой вероятностью прогнозирует клиническую пользу препарата, но сам по себе не отражает клинически значимые эффекты. Использование суррогатной конечной точки в качестве основного критерия в клинических исследованиях может значительно сократить время до получения одобрения FDA. Важным условием в этом случае является то, что после регистрации препарата фармацевтические компании обязаны продолжить его клиническое изучение, проводя исследования его клинической пользы, но уже с использованием основных, а не суррогатных конечных точек. Эти исследования IV фазы являются подтверждающими, и если они демонстрируют, что препарат на самом деле обладает клинической пользой, то FDA выдает стандартное одобрение для препарата, в противном случае FDA использует регулирующие процедуры, позволяющие быстро вывести препарат с рынка.

Процедура ускоренного разрешения принята в США в 2012 г. [3] на основании Закона о безопасности и инновациях (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA), внесшего поправку в Закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C Act)[4]. Рассматривая особенности данной процедуры, следует еще раз подчеркнуть, что основным ускоряющим фактором при этом является использование суррогатных или промежуточных клинических конечных точек. Например, вместо того чтобы ожидать результатов длительного клинического исследования с целью подтверждения того, что препарат увеличивает выживаемость у больных раком, FDA может одобрить препарат на основании только данных по уменьшению объема опухоли. Эксперты FDA считают это применимым лишь в отношении определенных разновидностей опухолей, для которых объем является объективным признаком прогноза реальной клинической пользы.

Прорывная терапия (Breakthrough therapy designation, BTD). Согласно разделу 902 FDASIA в рамках процедуры ускоренного разрешения дополнительно предусмотрена возможность особого обозначения статуса препарата — «прорывная терапия», которая позволяет также существенно сокращать необходимый объем клинических данных для получения разрешения на регистрацию [3]. Препарат прорывной терапии — это препарат, предназначенный отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими препаратами для лечения тяжелого или опасного для жизни заболевания или состояния, при этом предварительные клинические данные указывают на то, что препарат может продемонстрировать существенное улучшение в отношении одной или нескольких клинически значимых конечных точек при сопоставлении с существующими методами лечения. Значимая конечная точка в данном случае является характеристикой, которая позволяет оценить влияние на необратимую инвалидизацию или смертность или на симптомы, которые представляют собой серьезные последствия заболевания. Клинически значимая конечная точка также может относиться к выживаемости, необратимой инвалидизации или важным симптомам. В процедуре ускоренного разрешения оценка влияния препарата на суррогатную конечную точку или промежуточную клиническую конечную точку считается приемлемым критерием для прогнозирования его клинической пользы. При получении статуса прорывной терапии для ЛП считается достаточным установление его влияния на фармакодинамические биомаркеры, которые не соответствуют критериям приемлемой суррогатной конечной точки, но связаны с потенциалом клинически значимого эффекта в отношении заболевания и значительного улучшения профиля безопасности по сравнению с доступной терапией, например меньшая системная экспозиция с доказательствами эквивалентной эффективности[5].

Препарат, который получает статус прорывной терапии, имеет все преимущества для прохождения

[3] Accelerated Approval. https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval

[4] Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA). https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-safety-and-innovation-act-fdasia

Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act

[5] Breakthrough Therapy. https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy

процедуры быстрого пути (Fast track), т.е. это два напрямую связанных процесса[6].

Быстрый путь (Fast track). Процедура предназначена для облегчения и ускорения клинических исследований ЛП для лечения серьезных заболеваний или состояний (т.е. заболеваний, которые могут повлиять на выживание или повседневное функционирование), а также для удовлетворения неудовлетворенных медицинских потребностей. Термин «неудовлетворенные медицинские потребности» (unmet medical need) обозначает условия, в которых отсутствует доступная терапия, и включает неотложную необходимость лечения определенной популяции или долгосрочную потребность общества (например, лечение серьезных заболеваний или предотвращение и контроль развития антибиотикорезистентности)[7]. Процедура быстрого пути может быть признана обоснованной при оценке доклинических или клинических данных и может быть доступна еще до момента подтверждения клинических преимуществ. При получении препаратом статуса прорывной терапии, помимо права на процедуру регистрации по быстрому пути, у разработчиков ЛП возникает право на консультации в отношении программы исследования препарата и решения организационных вопросов.

Получение статуса прорывной терапии может быть запрошено либо фармацевтической компанией, либо спонсором исследований, либо FDA самостоятельно может предложить спонсору рассмотреть возможность подачи запроса, если:

1) после рассмотрения представленных данных и информации (включая предварительные клинические данные) FDA считает, что программа клинических исследований препарата может соответствовать критериям прорывной терапии;

2) оставшаяся программа исследований ЛП может принести существенную клиническую пользу при реализации.

Запрос на назначение статуса прорывной терапии должен быть направлен в FDA не позднее, чем в конце завершения второй фазы клинических исследований.

В подобном разнообразии подходов к ускоренной регистрации лекарственных средств очевидна высокая степень неопределенности и субъективизма, которая может быть решена только наличием четких определений терминов и возможности их интерпретации специалистами, адекватно оценивающими клинические потребности. В этой связи важно, каким образом FDA определяет термин «серьезное заболевание/состояние» для процедуры ускоренного разрешения. В нормативно-правовых актах FDA указано, что это заболевание или состояние, связанное с фактическим ограничением ежедневной деятельности. Краткосрочная и самоограничивающаяся симптоматика не относится к этому случаю, но данное состояние может персистировать или рецидивировать. Является ли заболевание или состояние серьезным, необходимо решать на основании клинической оценки, основанной на таких факторах, как ежедневная деятельность и вероятность того, что без терапии заболевание будет прогрессировать из менее тяжелого состояния в более тяжелое[8].

Термин «доступная терапия» также определен в соответствующих актах FDA. Доступная терапия — это терапия, которая разрешена для применения в США по тем же показаниям, что и рассматриваемый препарат, и относится к актуальным стандартам лечения по соответствующим показаниям. При этом в качестве доступной терапии не рассматривается препарат, одобренный по процедуре ускоренного разрешения для серьезных заболеваний на основании суррогатных конечных точек при отсутствии в пострегистрационный период результатов подтверждающих исследований.

Термины «доступная терапия» и «неудовлетворенные медицинские потребности» взаимосвязаны между собой, и при отсутствии доступной терапии для серьезного заболевания этот случай может быть отнесен к неудовлетворенной медицинской потребности. В нормативных документах FDA описана возможность признания существования неудовлетворенной медицинской потребности даже при наличии доступной терапии для определенного заболевания, и это может быть связано со следующими причинами[9]:

- препарат влияет на тяжелые исходы, информация по влиянию на которые доступной терапии неизвестна (например, доступная терапия оказывает симптоматический эффект на заболевание, но нет данных о влиянии этой терапии на прогрессирующую нетрудоспособность или прогрессирование заболевания);
- препарат обладает более выраженным влиянием на серьезные исходы заболевания по сравнению с доступной терапией (в сочетании с основной терапией или в качестве монотерапии);
- препарат влияет на серьезные исходы у пациентов, которые не переносят доступную терапию или резистентны к ней;

[6] Fast Track. https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track
[7] Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2014
[8] Food and drug administration, Final Rule, New Drug, Antibiotic, and Biologic Drug Product Regulations. 21 CFR Part 312 https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=312&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.3.9
[9] Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2014

- препарат может использоваться в комбинации с другой клинически значимой терапией, которую нельзя комбинировать с доступной терапией;

- препарат обладает эффективностью, сопоставимой с эффективностью доступной терапии, при этом предотвращает развитие выраженной токсичности, которая возникает при использовании доступной терапии; предотвращает развитие умеренной токсичности, которая часто вызывает прекращение лечения, или уменьшает вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий;

- препарат обладает безопасностью и эффективностью, сравнимыми с таковыми у препаратов доступной терапии, но имеет документально подтвержденное преимущество в приверженности пациента лечению, что, как ожидается, приведет к улучшению клинически важных исходов;

- препарат направлен на удовлетворение возникающих или ожидаемых потребностей общественного здравоохранения, например таких, как нехватка ЛС.

Особенности процедур ускоренного разрешения препаратов, принятых в FDA, указаны в таблице 1.

В Европейском союзе существуют три основных пути ускорения разрешения медицинского применения ЛП. Помимо них, существует схема ускорения разрешения медицинского применения приоритетных лекарственных препаратов (Priority medicines scheme, PRIME), включающая активную помощь регуляторных органов в регистрационных процедурах.

Первый путь представляет собой сокращение сроков рассмотрения и носит название «ускоренной оценки»[10], по сути напоминая приоритетное рассмотрение (Priority review) FDA.

Ускоренная оценка (Accelerated assessment). Процедура может быть предусмотрена для ЛП, представляющего большой интерес с точки зрения общественного здравоохранения и, в частности, с точки зрения терапевтических инноваций. Период оценки регуляторными органами сокращается с 210 до 150 дней [4].

Регистрация на условиях (Conditional marketing authorization). Второй путь ускоренной регистрации ЛП, когда польза для здоровья населения от доступности этого препарата перевешивает риск, связан с необходимостью получения дополнительных данных для доказательства его эффективности. При этом принимается временное разрешение, основанное на неполных клинических данных. Разработчик препарата после его регистрации обязуется в заранее согласованные сроки предоставить больше данных, что должно подтвердить или аннулировать это условное разрешение.

Регистрация в исключительных случаях (Authorisation under exceptional circumstances). Третий путь регистрации — реализуется при минимальном наборе клинических данных при редких (орфанных) заболеваниях, и, очевидно, препарат никогда не сможет иметь достаточных оснований для получения постоянного разрешения для обращения на рынке[11].

Регистрация на условиях FDA отличается от регистрации в исключительных случаях EMA. В случае регистрации на условиях решение принимают до получения полного объема клинических данных, при этом после получения полного объема данных решение о регистрации становится постоянным. При регистрации в исключительных случаях представить полное досье, как правило, в обозримой перспективе не представляется возможным (табл. 2).

Схема PRIME. Эта процедура введена EMA в 2016 г., может включать ЛП на самых ранних этапах клинических исследований. Основными условиями включения препаратов в эту схему являются высокая важность препарата с точки зрения общественного здравоохранения и польза для пациентов с неудовлетворенными медицинскими потребностями, продемонстрированная на основании ранних клинических данных. Эта схема не является отдельной процедурой регистрации препарата, а представляет собой скорее программу поддержки с предоставлением возможности научных консультаций с EMA. Уменьшение сроков регистрации достигается в этом случае за счет обеспечения помощи разработчикам инновационных продуктов, чтобы окончательный пакет данных был пригоден для ускоренной оценки[12].

Важно упомянуть, что в Японии также существуют процедуры ускорения регистрации в виде приоритетного рассмотрения (Priority review), системы ранней регистрации на особых условиях (Conditional early approval systems) и стратегия Sakigake («первопроходец» — яп.), сходная с европейским подходом PRIME. Стратегия Sakigake разработана с целью ускорения клинических исследований препарата, имеющего высокую социальную значимость, и одобрения его применения на определенных условиях для лечения тяжелых заболеваний[13]. Приоритетное рассмотрение занимает от шести до восьми месяцев и основано на анализе доклинических и ранних клинических данных.

Несмотря на существующие различия в подходах FDA, EMA и регуляторных органов Японии, их цель одинакова — ускорение регистрации препаратов

[10] Accelerated Assessment. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a
[11] Conditional Marketing Authorisation and Authorisation Under Exceptional Circumstances. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b
[12] PRIME Priority Medicines. EMA website. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines
[13] Strategy of SAKIGAKE. MHLW website. http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/140729-01.html

Таблица 1. Сравнение процедур FDA ускоренного разрешения препаратов для лечения серьезных заболеваний (по Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics[14] с изменениями)

Table 1. Comparison of FDA Expedited Programs for Serious Conditions (Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions[14] as amended)

Характеристики процедур Procedure characteristics	**Приоритетное рассмотрение** Priority review	**Ускоренное разрешение** Accelerated approval	**Признание прорывной терапии** Breakthrough therapy	**Быстрый путь** Fast track
Цель процедуры Aim	**Назначение статуса** Status designation	**Отдельная процедура разрешения** Approval Pathway	**Назначение статуса** Status designation	**Назначение статуса** Status designation
Соответствие нормативно-правовому акту Reference	**Закон о потребителях рецептурных препаратов** Prescription Drug User Fee Act, PDUFA, 1992	**Глава 21 свода Федеральных документов FDA (CFR), часть 314(H) и 601(E); раздел 506(c) FD&C Act и поправка, вводимая разделом 901 FDASIA 2012 года** 21 CFR part 314, subpart H 21 CFR part 601, subpart E Section 506(c) of the FD&C Act, as amended by section 901 of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act of 2012 (FDASIA)	**Раздел 506(a) FD&C Act и поправка, вводимая разделом 902 FDASIA 2012 года** Section 506(a) of the FD&C Act, as amended by section 902 of FDASIA	**Раздел 506 (b) закона Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), дополненный разделом 112 и поправкой, вводимой разделом 901 Закона США О безопасности инновационных продуктов (FDASIA) 2012 года** Section 506(b) of the FD&C Act, supplemented with section 112 of the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (FDAMA) and as amended by section 901 of FDASIA
Критерии оценки Qualifying criteria	**Заявка (основная или дополнение по эффективности) препарата для лечения серьезных состояний (заболеваний), которая при удовлетворении обеспечит значительное улучшение безопасности или эффективности, или любое дополнение, которое обеспечит изменение маркировки, связанной с получением результатов педиатрической программы (section 505A of the FD&C Act as amended by section 5(b) of the Best Pharmaceuticals for Children Act), или Заявка на препарат для инфекционных заболеваний (специальная категория, выделенная дополнительно в нормативно-правовых актах), или любая заявка или дополнение, получившее специальный ваучер (лечение тропических инфекций)** An application (original or efficacy supplement) for a drug that treats a serious condition and, if approved, would provide a significant improvement in safety or effectiveness or any supplement that proposes a labeling change pursuant to a report on a pediatric study under 505A (section 505A of the FD&C Act as amended by section 5(b) of the Best Pharmaceuticals for Children Act) or an application for a drug that has been designated as a qualified infectious disease product (special category described in regulatory legal acts) or any application or supplement for a drug submitted with a priority review voucher (intended for the treatment of tropical diseases)	**Препарат для лечения серьезных состояний (заболеваний), и, как правило, обеспечивает существенное преимущество над доступной терапией, и демонстрирует эффект по влиянию на суррогатную конечную точку, обоснованно предполагающую наличие терапевтического эффекта, или клиническую конечную точку, которая может быть определена до момента наступления необратимых изменений или смерти (НИС) и обоснованно предполагающую наличие терапевтического влияния на НИС или иные клинические преимущества (например, промежуточные конечные точки)** A drug that treats a serious condition and generally provides a meaningful advantage over available therapies and demonstrates an effect on a surrogate endpoint that is reasonably likely to predict a clinical benefit or on a clinical endpoint that can be measured before irreversible morbidity or mortality (IMM) that is reasonably likely to predict an effect on IMM or other clinical benefit (i.e., an intermediate clinical endpoint)	**Препарат предназначен для лечения серьезных состояний (заболеваний), и предварительные клинические данные демонстрируют возможность улучшения по клинически значимым конечным точкам относительно доступной терапии** A drug that is intended to treat a serious condition and preliminary clinical evidence indicates that the drug may demonstrate substantial improvement on a clinically significant endpoint over available therapies	**Препарат предназначен для лечения серьезных состояний (заболеваний), и доклинические или клинические данные демонстрируют потенциал удовлетворения неудовлетворенной медицинской потребности, или Препарат квалифицируется как препарат для лечения инфекционных заболеваний (специальная категория, выделенная дополнительно в нормативно-правовых актах)** A drug that is intended to treat a serious condition and nonclinical or clinical data demonstrate the potential to address an unmet medical need or a drug that has been designated as a qualified infectious disease product (special category described in regulatory legal acts)

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Характеристики процедур Procedure characteristics	**Приоритетное рассмотрение** Priority review	**Ускоренное разрешение** Accelerated approval	**Признание прорывной терапии** Breakthrough therapy	**Быстрый путь** Fast track
Когда подается запрос When to submit request	**С подачей заявки на одобрение или внесение дополнений** With original BLA, NDA, or efficacy supplement	**Спонсор должен изначально обсудить возможность ускорения разрешения с отделом анализа в процессе разработки, например использование запланированных конечных точек в качестве основы для решения и обсуждения в подтверждающих исследованиях, которые должны быть уже запущены к моменту разрешения** The sponsor should ordinarily discuss the possibility of accelerated approval with the review division during development, supporting, for example, the use of the planned endpoint as a basis for approval and discussing the confirmatory trials, which should usually be already underway at the time of approval	**С подачей досье на клиническое изучение нового препарата или после, но не позднее завершения встречи после 2 фазы исследований** With an IND or after. Ideally, no later than the end-of-phase 2 meeting	**С подачей досье на клиническое изучение нового препарата (Investigational New Drug (IND) Application) или после, но не позднее подачи на разрешение применения** With IND or after. Ideally, no later than the pre-BLA or pre-NDA meeting
Сроки ответа FDA Timelines for FDA response	**В течение 60 календарных дней от подачи заявки** Within 60 calendar days of receipt of original BLA, NDA, or efficacy supplement	**Не определено** Not specified	**В течение 60 календарных дней от подачи заявки** Within 60 calendar days of receipt of the request	**В течение 60 календарных дней от подачи заявки** Within 60 calendar days of receipt of the request
Особенности Features	**Сокращенный срок оценки поданной заявки (6 месяцев вместо 10 месяцев по стандартной процедуре)** Shorter clock for review of marketing application (6 months compared with the 10-month standard review)	**Разрешение основывается на результате оценки суррогатной или промежуточной клинической конечной точке, которая обосновано прогнозирует клинический ответ** Approval based on an effect on a surrogate endpoint or an intermediate clinical endpoint that is reasonably likely to predict a drug's clinical benefit	**Активное руководство по разработке, организационные обязательства, регулярные обзоры, иные действия по ускорению анализа** Intensive guidance on efficient drug development, organizational commitment, rolling review, other actions to expedite review	**Работы по ускорению разработки и подготовки регулярных анализов** Actions to expedite development and review and rolling review

[14] Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). May 2014.

Таблица 2. Сопоставление процедуры регистрации на условиях и регистрации в исключительных случаях, проводимых EMA (по R. Banzi и соавт. [5], с изменениями)

Table 2. Comparison of EMA procedures for conditional marketing authorisation and marketing authorisation under exceptional circumstances (adapted from R. Banzi et al. [5])

Регистрация на условиях Conditional marketing authorisation	**Регистрация в исключительных случаях** Marketing authorisation under exceptional circumstances
Регистрация с целью удовлетворения клинических потребностей до получения исчерпывающих данных. Исчерпывающие данные появляются после регистрации в согласованные сроки Authorisation aimed at addressing clinical needs when comprehensive data are not available yet. Comprehensive data will be obtained after drug authorisation, within the agreed time frame.	**Полные данные по эффективности и безопасности не могут быть получены, но регистрация обоснована в связи с исключительными обстоятельствами** Complete data on efficacy and safety cannot be obtained, but authorisation is supported by exceptional circumstances.
Лекарственные препараты без исчерпывающих данных принадлежат хотя бы к одной из следующих категорий: **- применяются для лечения тяжелых инвалидизирующих или опасных для жизни заболеваний;** **- используются в чрезвычайных ситуациях;** **- орфанные лекарственные средства** **и выполнение всех следующих критериев:** **- положительная оценка отношения польза-риск;** **- заявитель сможет в дальнейшем предоставить исчерпывающие данные;** **- выполнение неудовлетворенных клинических потребностей;** **- преимущества немедленной доступности** **перевешивает риски, для оценки которых требуются дополнительные данные.** Medicines for which comprehensive data are not available yet fall under one of the following categories: - medicines that are aimed at treating seriously debilitating or life-threatening diseases; - medicines intended for use in emergency situations; - orphan medicines; and all the following requirements are met: - the benefit-risk balance of the product is positive; - it is likely that the applicant will be able to provide comprehensive data; - unmet medical needs will be fulfilled; - the benefit to public health of the medicinal product's immediate availability on the market outweighs the risks due to need for further data	**Неполные данные по эффективности и безопасности в связи со следующими причинами:** **- показания встречаются в популяции так редко, что заявитель не может ожидать предоставления всесторонних доказательств** **или** **- на основе современных научных знаний не может быть предоставлена исчерпывающая информация** **или** **- сбор информации противоречит общепринятым принципам медицинской этики** The applicant is unable to provide comprehensive data on the efficacy and safety of use, because: - the indications for which the product in question is intended are encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence, or - in the present state of scientific knowledge, comprehensive information cannot be provided, or - it would be contrary to generally accepted principles of medical ethics to collect such information
Разрешение, действующее в течение одного года, будет обновляться ежегодно на основе подтверждения положительной оценки отношения польза-риск Conditional marketing authorisations are valid for one year and can be renewed annually following confirmation of the positive benefit-risk balance	**Первоначальная регистрация, действительная в течение 5 лет (возобновляемая), но статус выполнения конкретных обязательств и влияние полученных данных на отношение польза-риск необходимо переоценивать ежегодно** Initial authorisation is valid for 5 years and is renewable, but the fulfillment of specific obligations and the effect of the newly obtained data on the benefit-risk balance have to be updated in an annual reassessment procedure

с обозначенной неудовлетворенной медицинской потребностью (unmet medical need).

Концепция неудовлетворенной медицинской потребности в целом сформирована, но по-разному трактуется различными сторонами, несмотря на сходство определений. Разработчики ЛП, регуляторные органы, пациенты по-разному расставляют приоритеты в представлении о продукте для реализации неудовлетворенных медицинских потребностей. То есть единое определение не гарантирует единое понимание запроса, и на международном уровне делаются попытки ввести критериальную оценку для четкости отнесения продукта к классу удовлетворяющего неудовлетворенные медицинские потребности[15].

Обсуждения, проводящиеся на международном уровне, подтверждают, что существует высокая степень разнообразия в понимании этой концепции[16]. Группы критериев, которые следует признать важными для оценки продукта, могут составить три основные категории:

- доступность (и адекватность) лечения;
- доступность (и адекватность) лечения, тяжесть или бремя заболевания;
- доступность (и адекватность) лечения, тяжесть или бремя заболевания, а также численность больных.

[15] Blumenrath S, Heikkinen I, DIA. Newsletter: CLINICAL LEADER. What's In A Name? Understanding Unmet Medical Need May Help Align Prioritization Strategies. https://www.clinicalleader.com/doc/what-s-in-a-name-understanding-unmet-medical-need-may-help-align-prioritization-strategies-0001

[16] Там же.

Для участников системы здравоохранения значимость каждого из перечисленных элементов существенно различается. Так, бремя лечения, которое влияет на приверженность и соблюдение режимов терапии, представителями регуляторных органов оценивается более высоко, чем представителями пациентов, в то время как всеми сторонами признается важность элемента доступности лечения. Самые большие различия между заинтересованными сторонами, особенно между производителями ЛС и регуляторными органами, заключаются не в самих элементах оценки, а в том, как они интерпретируются[17]. Определения FDA и EMA, включающие такие характеристики, как «значительная польза» или «адекватное лечение», не предлагают никаких указаний относительно того, как их следует измерять. В этом случае необходима оценка совокупности критериев, но до настоящего момента она остается неопределенной.

Очевидно, что неудовлетворенные медицинские потребности в новых препаратах существуют и в Российской Федерации. Этому способствуют возрастающие диагностические возможности и определенные терапевтические ограничения для оперативных вмешательств без сопутствующего фармакологического фона. В соответствии с утвержденными Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств в ЕАЭС предусмотрена процедура регистрации ЛП на условиях (регистрация на условиях)[18].

Процедура регистрации на условиях, определенная Евразийской экономической комиссией, объединяет характеристики как регистрации в исключительных случаях (authorisation under exceptional circumstances), так и условной регистрации, принятых в EMA. Существующие критерии для регистрации на условиях в ЕАЭС предполагают оценку препаратов для лечения редких заболеваний (с частотой встречаемости, недостаточной для организации клинических исследований) и препаратов, предназначенных для применения в особых случаях, не встречающихся в стандартной клинической практике, что соответствует подходу EMA, называемому «регистрация в исключительных случаях», и в ряде случаев соответствует требованиям Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Федеральный закон № 61-ФЗ)[19].

Так, в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, указаны критерии применения процедуры «регистрации на условиях»:

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

- при существующих научных методах исследований не может быть представлена полная информация об эффективности или безопасности лекарственного препарата;

- получение информации об эффективности или безопасности лекарственного препарата будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики»[20].

Таким образом, нет критерия, позволяющего применить этот подход для условий, соответствующих неудовлетворенным медицинским потребностям в реальной клинической практике. Для неотложного доступа к ЛП при реальной потребности здравоохранения в целях обеспечения населения инновационными ЛП для терапии ранее неизлечимых, инвалидизирующих заболеваний критерии ЕАЭС не могут быть использованы в полной мере. Создание указанной процедуры в рамках национальной системы, отличной по критериям выбора ЛП, может позволить выбрать компромиссный вариант, удовлетворяющий как запросы практического здравоохранения, так и соответствующий критериям для принятия обоснованного решения регуляторными органами.

В сентябре 2019 г. на общественное обсуждение был вынесен проект Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» в части осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения с установлением пострегистрационных мер»[21] (проект изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ).

В проекте представлены в идентичной редакции критерии признания возможности осуществления регистрации ЛП, принятые для регистрации на условиях для ЕАЭС:

1) 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;

2) при существующих научных методах исследований не может быть представлена полная информация об эффективности или безопасности ЛП;

[17] Там же.
[18] Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78.
[19] Часть 8 статьи 13 Федерального закона № 61-ФЗ.
[20] Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78. Приложение 1.
[21] https://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#departments=11&npa=91654

3) получение информации об эффективности или безопасности ЛП будет противоречить общепринятым принципам медицинской этики.

Кроме того, в проект изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ дополнительно включен новый, принципиально важный четвертый критерий: «показанием к применению лекарственного препарата предполагается терапия для ранее неизлечимых заболеваний и (или) представлены его значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами лечения».

Данный критерий соответствует международной концепции неудовлетворенных медицинских потребностей, предполагая необходимость лечения ранее неизлечимых заболеваний, при условии их оценки как тяжелых в отношении исходов. Учет частоты встречаемости этих заболеваний не введен, что можно объяснить отдельной процедурой для орфанных ЛП. В то же время ЛП для лечения орфанных заболеваний также могут быть заявлены для прохождения процедуры регистрации на условиях. В одной из редакций этого пункта в проекте изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ критерий сформулирован иначе: «показанием к применению лекарственного препарата предполагается терапия для ранее неизлечимых заболеваний и клинически продемонстрированы его значимые терапевтические преимущества по сравнению с существующими методами лечения».

Замена союза «или» на «и» существенно изменяет смысл, т.е. условие положительной оценки отношения ожидаемой пользы к возможным рискам применения должно быть выполнено обязательно, как это принято EMA для процедуры регистрации на условиях (табл. 2).

Учитывая особенности регуляторной системы Российской Федерации, принципиальной является необходимость дополнительного одобрения возможности регистрации ЛП с установлением пострегистрационных мер межведомственным советом (комиссией) с привлечением в состав комиссии клинических специалистов уполномоченного федерального органа исполнительной власти. Таким образом, предполагается подтверждение выработанного экспертным учреждением мнения о том, что ЛП может применяться для терапии неизлечимых заболеваний и реализации неудовлетворенных медицинских потребностей или о невозможности получения достаточных клинических данных в реальные сроки исследования препарата.

Создание межведомственного совета обосновано введением механизма участия специалистов узкого профиля, компетенция которых позволяет оценить терапевтические возможности ЛП в отношении определенного состояния или заболевания. Своего рода это аналог подхода EMA, при котором важным в процедуре одобрения регистрации на основании неполных клинических данных является выработка решения Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) о критериях и условиях, при которых может быть одобрено медицинское применение препарата. Решение принимают сформированные специализированные группы экспертов, представляющих собой сообщество специалистов в определенных клинических областях. Насчитывается более 25 специализированных групп, включающих не менее 10 высококвалифицированных специалистов узкого профиля из разных стран Европейского союза. В российской экспертной системе участие клинических специалистов узкого профиля не предусмотрено, и по стандартным процедурам заключение вырабатывается экспертом широкого профиля, аттестованным уполномоченным органом.

В соответствии с обсуждаемым проектом изменений[22] в Федеральный закон № 61-ФЗ процедура регистрации с установлением пострегистрационных мер состоит из следующих этапов (рис. 1):

1) экспертиза документов, представленных для определения возможности осуществления государственной регистрации ЛП для медицинского применения с установлением пострегистрационных мер, продолжительность 60 дней. Одновременно с комплектом документов представляют:

- программу клинических (пострегистрационных) исследований — исследований различных аспектов безопасности и эффективности ЛП;
- информацию, необходимую для формирования раздела клинической документации, в объеме, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

2) заключение по результатам проведенной экспертизы и досье на ЛП в десятидневный срок направляют для подготовки Решения о возможности осуществления государственной регистрации ЛП для медицинского применения с установлением пострегистрационных мер. Решение должен принять межведомственный совет (комиссия);

3) заключение и задания на проведение экспертизы качества ЛС и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП для медицинского применения в порядке ускоренной процедуры экспертизы ЛС в соответствии со статьей 26 Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в десятидневный срок после решения межведомственным советом (комиссией) отправляют в экспертное учреждение (срок проведения экспертизы — 80 дней).

[22] Там же.

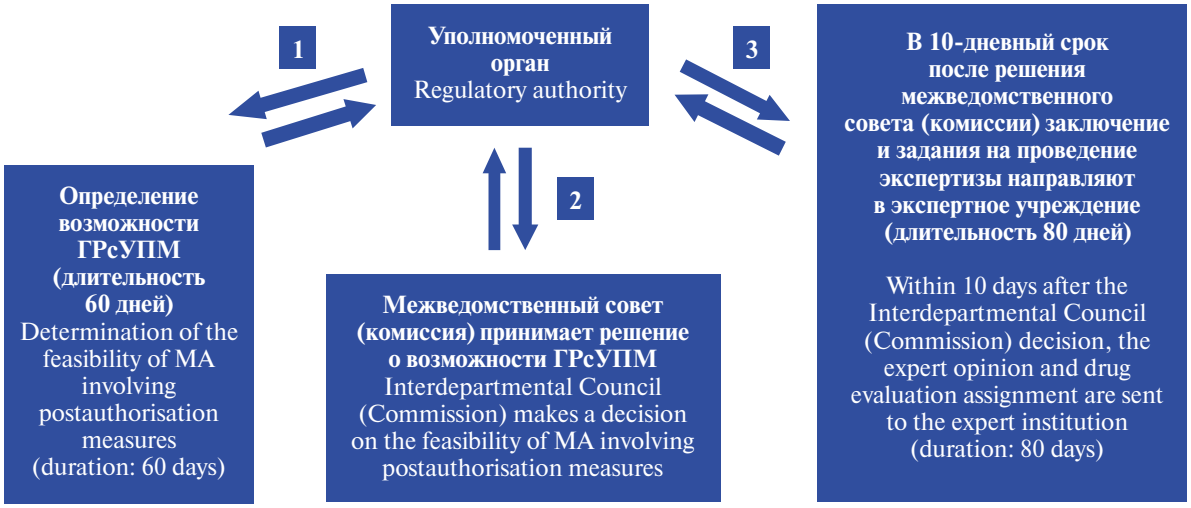

Рис. 1. *Планируемая процедура государственной регистрации с установлением пострегистрационных мер (ГРсУПМ)*

Fig. 1. *Proposed marketing authorisation (MA) procedure involving post-authorisation measures*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ подходов регуляторных органов США, Европейского союза, Японии и ЕАЭС к процедуре ускоренной регистрации ЛС на основании неполных клинических данных в сравнении с аналогичной процедурой, проект которой рассматривается к включению в российское законодательство. Какова будет правоприменительная практика и каковы будут последствия использования предлагаемой процедуры, станет понятно после получения первых результатов, которые будет возможно оценить не в самые ближайшие годы. Поскольку часть 3 статьи 26 Федерального закона № 61-ФЗ не претерпевает каких-либо изменений и сохраняется в прежней редакции, исключение из этого правила реализовано только для орфанных ЛП: «В отношении орфанных лекарственных препаратов могут быть представлены результаты доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, выполненных за пределами Российской Федерации в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и правилами надлежащей клинической практики». Таким образом, сохраняется актуальная для зарубежных разработчиков ЛС проблема признания результатов клинических исследований при условии обязательного участия российских клинических центров. Однако в любом случае появление процедуры, позволяющей ускорить выведение на отечественный рынок новых ЛП для реализации неудовлетворенных медицинских потребностей, является положительным вектором развития законодательного регулирования обращения лекарственных средств в России.

Вклад авторов. ***Д. В. Горячев*** — идея работы, сбор и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; ***Н. Е. Уварова*** — работа с графическим материалом, редактирование и переработка рукописи; ***Г. В. Шукшина*** — оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи.

Authors' contributions. ***Dmitry V. Goryachev***—elaboration of the idea of the study, collection and systematisation of data, analysis and systematisation of literature data, approval of the final version of the paper for publication; ***Natalia E. Uvarova***—preparation of the graphic material, revision and editing of the paper; ***Galina V. Shukshina***—formatting, revision and editing of the paper.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Д. В. Горячев является членом редколлегии журнала «Ведомости НЦЭСМП», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Dmitry V. Goryachev is a member of the Editorial Board of "The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products", the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kepplinger EE. FDA's expedited approval mechanisms for new drug products. *Biotechnol Law Rep*. 2015;34(1):15–37. https://doi.org/10.1089/blr.2015.9999
2. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug-review deadlines and safety problems. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1354–61. https://doi.org/10.1056/NEJMsa0706341
3. Sherman RE, Li J, Shapley S, Robb M, Woodcock J. Expediting drug development—the FDA's new "Breakthrough Therapy" designation. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1877–80. https://doi.org/10.1056/nejmp1311439
4. Antoñanzas F, Juárez-Castelló CA, Rodríguez-Ibeas R. EMA Priority Medicines scheme (PRIME): will more paying-for-performance agreements be needed due to immature data? *Eur J Health Econ*. 2018;19(7):905–7. https://doi.org/10.1007/s10198-017-0944-0
5. Banzi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S. Approvals of drugs with uncertain benefit-risk profiles in Europe. *Eur J Intern Med*. 2015;26(8):572–84. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.08.008

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Горячев Дмитрий Владимирович, д-р мед. наук. *Dmitry V. Goryachev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0001-8583-2372
Уварова Наталия Евгеньевна. *Natalia E. Uvarova.* **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-6718-695X
Шукшина Галина Викторовна. *Galina V. Shukshina.* **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-3553-8340

Статья поступила 19.02.2020
После доработки 06.07.2020
Принята к печати 03.09.2020

Article was received 19 February 2020
Revised 6 July 2020
Accepted for publication 3 September 2020