



Е.М. Рычихина

Особые меры в области процедуры регистрации лекарственных средств в условиях введения в отношении Российской Федерации экономических ограничений

*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

Введение в 2022 году ограничительных мер экономического характера в отношении Российской Федерации потенциально создает угрозу нехватки или отсутствия ряда лекарственных средств, востребованных отечественным здравоохранением. В статье описаны законодательные меры, принимаемые на уровне правительства Российской Федерации, направленные на недопущение дефектуры лекарственных препаратов, в частности, рассмотрены особые требования к проведению экспертизы и регистрации лекарственных средств, в отношении которых возможен риск дефектуры. Особое внимание уделено срокам проведения экспертизы лекарственных средств и регистрационных процедур.

Ключевые слова: дефектура лекарственных препаратов; регистрация лекарственных средств; экспертиза лекарственных средств

Для цитирования: Рычихина Е.М. Особые меры в области процедуры регистрации лекарственных средств в условиях введения в отношении Российской Федерации экономических ограничений. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):214–221. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-214-221>

Е.М. Rychikhina

Special Provisions for the Medicines Registration Procedure in Response to Economic Restrictions Imposed on the Russian Federation

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

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

ABSTRACT

The economic sanctions imposed on the Russian Federation in 2022 create a potential risk of shortages or absence of a range of medicines demanded by the Russian healthcare system. The article describes the legislative measures by the Russian Government aimed at prevention of inventory shortages of medicinal products and, in particular, the special requirements to expert evaluation and registration of the medicines that could be affected by the risk. The article pays special attention to the time frames of assessment and registration procedures.

Key words: medicinal product shortages; registration of medicines; evaluation of medicines

For citation: Rychikhina E.M. Special provisions for the medicines registration procedure in response to economic restrictions imposed on the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):214–221. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-214-221>

Введение

Введение в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера создало вероятность возникновения дефектуры лекарственных препаратов (ЛП), что потенциально может угрожать лекарственной безопасности страны. В связи с этим Правительством Российской Федерации принят ряд мер, направленных на формирование устойчивой системы лекарственного обеспечения населения.

Речь идет в первую очередь о принятии постановлений Правительства Российской Федерации: от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» (далее – Постановление № 440), вступило в силу 24.03.2022, и от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» (далее – Постановление № 593), вступило в силу 11.04.2022. Вышеуказанные постановления в соответствии с положениями ч. 8 ст. 13 и ч. 10 ст. 30 Федерального закона от 12.04.2022 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» установили особый порядок регуляторных процедур в сфере обращения лекарственных средств. Срок действия постановлений ограничен 31.12.2022 (рис. 1).

Дефектура или риск возникновения дефектуры лекарственных препаратов с указанием наименований (международных непатентованных, или химических, или группировочных), их форм, дозировок, наличие терапевтических аналогов и в иных случаях обращения

лекарственных препаратов определяются межведомственной комиссией, положение о которой и состав утверждаются Минздравом России (далее – межведомственная комиссия). Решение межведомственной комиссии оформляется заключением, форма которого также утверждается Минздравом России. В состав межведомственной комиссии включаются представители Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, Федеральной таможенной службы, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и других заинтересованных федеральных органов исполнительной власти.

Рассмотрим некоторые требования к проведению экспертизы и регистрации лекарственных средств, в отношении которых возможен риск дефектуры, изложенные в данных нормативных правовых актах.

Особенности государственной регистрации лекарственных препаратов

Введение ограничительных мер экономического характера со стороны недружественных стран обусловило некоторые изменения в отношении процедуры регистрации лекарственных препаратов на территории Российской Федерации. Исчерпывающий перечень документов для регистрации лекарственных препаратов установлен п. 4 раздела II Постановления № 593. Проверка полноты, комплектности, достоверности и правильности оформления документов, представленных в форме электронных документов, подписанных электронной подписью, осуществляется Минздравом России.

Пунктами 5–9 Постановления № 593 установлены особенности предоставления документов для отдельных видов лекарственных препаратов, а именно:

«...5. При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов допускается представление в разделе доклинической документации, предусмотренной подпунктом “с” пункта 4 настоящего документа, вместо отчетов о результатах

собственных доклинических исследований лекарственного средства обзора научных работ о результатах доклинических исследований оригинального (референтного) лекарственного препарата.

6. При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов в виде твердых пероральных лекарственных форм немедленного высвобождения допускается представление в разделе клинической документации, предусмотренной подпунктом "г" пункта 4 настоящего документа, результатов исследований биоэквивалентности, проведенных в Российской Федерации, полученных в условиях *in vivo*, с приложением отчета о валидации биоаналитического метода.

Для I класса биофармацевтической системы классификации препаратов при подтверждении сопоставимой кинетики растворения референтному препарату допускается биовейвер с представлением в составе регистрационного досье в том числе следующих документов:

- обоснование отнесения действующего вещества к I классу по биофармацевтической системе классификации;
- аналитический отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*, включая протокол исследования, сведения об исследуемых сериях и сериях сравнения, подробное описание экспериментальных условий, результаты валидации использованных методов, индивидуальные и средние значения, а также соответствующие обобщающие статистики.

7. При государственной регистрации воспроизведенного лекарственного препарата для медицинского применения допустимо представление обзора научных работ о результатах клинических исследований вместо отчета о результатах собственных клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, которые:

- предназначены для парентерального (подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутриглазного, внутрисуставного, внутривагинального, интратрахеального, интратрахеального) введения и представляют собой водные растворы;
- представляют собой растворы для перорального применения;
- произведены в форме порошков или лиофилизатов для приготовления растворов;
- являются газами;
- являются ушными или глазными лекарственными препаратами, произведенными в форме водных растворов;

- предназначены для местного применения и приготовлены в форме водных растворов;
- представляют собой водные растворы для использования в форме ингаляций с помощью небулайзера или в качестве назальных спреев, применяемых с помощью сходных устройств.

Если составы вспомогательных веществ различаются, заявитель должен представить доказательства того, что используемые в таких концентрациях вспомогательные вещества не влияют на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата для медицинского применения.

8. При регистрации биоаналогичных лекарственных препаратов требуется представление результатов собственных клинических исследований со сравнительной оценкой фармакокинетических, фармакодинамических показателей, иммуногенности, безопасности и эффективности.

Допускается представление в разделе клинической документации, предусмотренной подпунктом "г" пункта 4 настоящего документа, сводного краткого отчета (по итогам II и (или) III фазы исследования) об имеющихся на момент подачи заявления о государственной регистрации биоаналогичного лекарственного препарата результатах изучения фармакокинетических, фармакодинамических показателей, эффективности, безопасности и иммуногенности лекарственного препарата в рамках клинических исследований, содержащего всю доступную информацию о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических свойствах лекарственного препарата.

Необходимо представить результаты собственных сравнительных доклинических исследований, подтверждающих аналогичность физико-химических и функциональных свойств референтному препарату.

9. При государственной регистрации орфанного лекарственного препарата для формирования раздела клинической документации, предусмотренного подпунктом "г" пункта 4 настоящего документа, в регистрационном досье представляются отчеты о результатах клинических исследований орфанного лекарственного препарата, имеющиеся на момент подачи заявления о государственной регистрации, в том числе выполненных за пределами Российской Федерации, в соответствии

с правилами надлежащей клинической практики, включающие:

- отчеты об исследованиях биодоступности;
- отчеты о фармакокинетических исследованиях;
- отчеты о фармакодинамических исследованиях;
- отчеты о клинических исследованиях эффективности и безопасности» (рис. 1).

В рамках принятия решения о государственной регистрации ЛП Минздрав России как регулятор вправе установить при необходимости одно или несколько следующих условий:

- а) введение ограничений по применению лекарственного препарата для его безопасного применения;
- б) обязательность проведения пострегистрационных клинических исследований, результаты которых являются основанием для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата при подтверждении его государственной регистрации;
- в) требования к маркировке лекарственного препарата;
- г) представление в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения, в том числе с использованием сайтов в сети Интернет и мобильных приложений, сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, об особенностях его

взаимодействия с другими лекарственными препаратами, индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека или влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, выявленных на всех этапах обращения.

Государственная регистрация лекарственного препарата осуществляется Минздравом России в срок, не превышающий 60 рабочих дней со дня поступления необходимых документов и сведений. После получения необходимых сведений в течение 5 рабочих дней регулятор осуществляет следующие мероприятия:

- а) проводит проверку комплектности и достоверности представленных документов (в том числе в части наличия заключения межведомственной комиссии о наличии в отношении лекарственного препарата дефектуры или риска ее возникновения);
- б) принимает решение о выдаче экспертному учреждению задания на проведение экспертизы качества лекарственного средства и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата;
- в) в случаях, предусмотренных пунктами 5, 8 и 9 Постановления № 593, принимает решение о проведении этической экспертизы;
- г) уведомляет заявителя в форме электронного документа о принятом решении и о представлении в экспертное учреждение образцов



Рис. 1. Особенности государственной регистрации лекарственных препаратов. ЛП – лекарственный препарат; ДКИ – доклинические исследования; БЭ – биоэквивалентность; БКС – биофармацевтическая система классификации; КИ – клинические исследования

лекарственного препарата, образцов фармацевтической субстанции, тест-штаммов микроорганизмов, культуры клеток, образцов веществ (при необходимости);

д) направляет соответствующее задание в экспертное учреждение и совет по этике (при необходимости).

В случае выявления недостоверности сведений, содержащихся в представленных заявителем материалах, Минздрав России направляет заявителю запрос в виде электронного документа об уточнении указанных сведений в срок, не превышающий 20 рабочих дней.

Сроки проведения экспертизы при регистрации лекарственного препарата

Общий срок проведения экспертизы экспертным учреждением при регистрации ЛП составляет 50 рабочих дней. Срок, отводимый на представление образцов, не включается в общий срок экспертизы.

В случае недостаточности представленных материалов для проведения экспертиз экспертное учреждение направляет соответствующий запрос заявителю о представлении необходимых материалов. В ответ на запрос заявитель обязан предоставить недостающие материалы и сведения посредством личного кабинета в срок, не превышающий 20 рабочих дней. Запрос направляется заявителю напрямую в форме электронного документа с электронной подписью генерального директора экспертного учреждения. При непредоставлении ответа в установленный срок готовится заключение комиссии экспертов (рис. 2).

Минздрав России в срок, не превышающий трех рабочих дней со дня получения заключения комиссии экспертов, принимает решение о государственной регистрации лекарственного препарата (или об отказе в государственной регистрации лекарственного препарата с обоснованием такого отказа) и выдает заявителю регистрационное удостоверение со сроком действия по 31 декабря 2023 г.

Внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационных досье на фармацевтическую субстанцию

Постановление № 593 (раздел V) устанавливает особенности внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на включенную в государственный реестр лекарственных средств фармацевтическую субстанцию, произведенную для реализации, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов.

Внесение изменений в документы осуществляется:

а) без проведения экспертизы качества лекарственных средств в следующих случаях:

- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика исходных и вспомогательных материалов и (или) таких же исходных и вспомогательных материалов, используемых в процессе производства фармацевтической субстанции (реактивы, промежуточные продукты, культуральные среды и их компоненты, фильтры, сорбенты, расходные материалы, мешки, шланги, иное);
- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика оборудования и (или)



Рис. 2. Сроки проведения экспертизы при регистрации лекарственного препарата

аналогичного оборудования, используемого в процессе производства фармацевтической субстанции, а также изменения в процессе производства, связанные с использованием альтернативного оборудования;

- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика аналогичных стандартных образцов, аттестованных в соответствии с государственной фармакопеей, реактивов, материалов, оборудования, используемых в процессах аналитического контроля полупродуктов фармацевтической субстанции, а также изменение аналитических методик, связанных с включением, изменением или добавлением альтернативных материалов, реактивов, оборудования и стандартных образцов, используемых в аналитических методиках;
 - изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) фармацевтической субстанции;
 - изменение какой-либо составляющей упаковки (упаковочного материала);
- б) с проведением экспертизы качества лекарственных средств в следующих случаях:
- замена и (или) добавление производителей вспомогательных веществ и (или) таких же вспомогательных веществ, входящих в состав фармацевтической субстанции. Сопоставимость качества предлагаемых к включению вспомогательных веществ и ранее утвержденных должна быть изучена заявителем на основании показателей подлинности и (или) чистоты;
 - замена и (или) добавление производителей первичной упаковки фармацевтической субстанции;
 - замена и (или) добавление одного или нескольких участников процесса производства фармацевтической субстанции (мест осуществления производства);
 - изменение и (или) добавление показателей качества, методов определения показателей качества и (или) добавление (удаление) альтернативного метода определения качества.

Сроки экспертизы при внесении изменений в регистрационное досье

Общий срок экспертизы качества включенной в государственный реестр лекарственных средств фармацевтической субстанции, произведенной для реализации, составляет 15 рабочих дней. Срок, отводимый на предоставление образцов, не включается в общий срок экспертизы.

Срок проведения экспертизы качества фармацевтической субстанции, полученной из крови,

плазмы крови человека или животных (за исключением цельной крови), определяется длительностью проведения испытаний в соответствии с методиками, предусмотренными нормативной документацией, включенной в государственный реестр лекарственных средств фармацевтической субстанции, произведенной для реализации, и может быть продлен.

При поступлении документов на заявленную к экспертизе фармацевтическую субстанцию Минздрав России в течение 5 рабочих дней проводит проверку полноты и достоверности сведений и в случае принятия решения о проведении экспертизы в течение 2 рабочих дней направляет в экспертное учреждение соответствующее задание.

В случае недостаточности представленных эксперту материалов экспертное учреждение направляет заявителю соответствующий запрос в форме электронного документа или на бумажном носителе, на который заявитель должен предоставить ответ посредством личного кабинета в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня получения запроса.

В случае непредоставления заявителем ответа на запрос в установленный срок экспертное учреждение возобновляет экспертизу и в течение 5 рабочих дней направляет в Минздрав России заключение комиссии экспертов (рис. 3).

Подтверждение государственной регистрации лекарственного препарата, отнесенного к дефектуре или риску ее возникновения

Подтверждение государственной регистрации ЛП, зарегистрированного в соответствии с п. 18 Постановления № 593, осуществляется Минздравом России в течение 20 рабочих дней при выполнении заявителем условий, установленных при государственной регистрации ЛП.

Экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, проводимая в целях подтверждения государственной регистрации, проводится комиссией экспертов в срок, не превышающий 10 рабочих дней. В случае положительного заключения экспертов и принятия решения о подтверждении государственной регистрации ЛП Минздрав России вносит соответствующие сведения в государственный реестр лекарственных средств и выдает заявителю регистрационное удостоверение со сроком действия по 31 декабря 2025 г.



Рис. 3. Сроки выполнения экспертизы при внесении изменений в регистрационное досье фармсредства, предназначенной для реализации

Внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье

В соответствии с п. 3 Постановления № 440 внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье, в отношении которых межведомственной комиссией установлена дефектура или риск возникновения дефектуры, осуществляется в следующих случаях:

а) без проведения экспертизы качества лекарственных препаратов:

- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика исходных и вспомогательных материалов и (или) таких же исходных и вспомогательных материалов, используемых в процессе производства фармацевтической субстанции или лекарственного препарата (реактивы, промежуточные продукты, культуральные среды и их компоненты, фильтры, сорбенты, расходные материалы, мешки, шланги и др.);
- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика оборудования и (или) аналогичного оборудования, используемого в процессе производства фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, а также изменения в процессе производства, связанные с использованием альтернативного оборудования;
- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика стандартных образцов и (или) аналогичных стандартных образцов, аттестованных в соответствии

с государственной фармакопеей, реактивов, материалов, оборудования, используемых в процессах аналитического контроля полу-продуктов, фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, а также изменение аналитических методик, связанных с включением, изменением или добавлением альтернативных материалов, реактивов, оборудования и стандартных образцов, используемых в аналитических методиках;

- замена и (или) добавление производителей первичной упаковки фармацевтической субстанции;
 - изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата или фармацевтической субстанции;
 - изменение какой-либо составляющей упаковки (упаковочного материала);
 - замена и (или) добавление производителя фармацевтической субстанции (включая изменение площадки этапа производства фармацевтической субстанции) при условии, что такая фармацевтическая субстанция включена в государственный реестр лекарственных средств;
- б) с проведением экспертизы качества лекарственных препаратов:
- замена и (или) добавление производителей вспомогательных веществ и (или) таких же вспомогательных веществ, входящих в состав фармацевтической субстанции или лекарственного препарата.

Сопоставимость качества предлагаемых к включению вспомогательных веществ и ранее утвержденных вспомогательных веществ должна быть изучена держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата или уполномоченным им другим юридическим лицом (далее – заявитель) на основании показателей подлинности и (или) чистоты;

- замена и (или) добавление производителей первичной упаковки лекарственного препарата;
- замена и (или) добавление производителя фармацевтической субстанции (включая изменение места производства фармацевтической субстанции) при условии, что информация о такой фармацевтической субстанции не содержится в государственном реестре лекарственных средств;
- замена и (или) добавление одного или нескольких участников процесса производства лекарственного препарата (мест осуществления производства);
- изменение и (или) добавление показателей качества, методов определения показателей качества и (или) добавление (удаление) альтернативного метода определения качества.

Сроки экспертизы при внесении изменений в регистрационное досье

Общий срок проведения экспертизы качества ЛП экспертным учреждением составляет

15 рабочих дней. Срок, отводимый на предоставление образцов, не включается в общий срок экспертизы.

Срок проведения экспертизы качества ЛП, полученных из крови, плазмы крови человека или животных (за исключением цельной крови), биотехнологических ЛП или генотерапевтических ЛП определяется длительностью проведения испытаний, предусмотренных методиками, включенными в нормативную документацию на ЛП, и может быть продлен.

В случае недостаточности представленных эксперту материалов экспертное учреждение направляет заявителю запрос о предоставлении необходимых материалов, которые заявитель обязан предоставить посредством личного кабинета в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня получения запроса. При непредоставлении ответа в установленный срок готовится заключение комиссии экспертов.

Заключение

Принятие Постановлений правительства Российской Федерации № 440 и 593, направленных на снижение рисков дефектуры и повышение доступности лекарственных средств для потребителя, дает возможность Минздраву России, фармацевтическим компаниям и экспертному учреждению более гибко походить к вопросам экспертизы и регистрации ЛП, что в конечном счете, способствует формированию устойчивой системы лекарственной безопасности государства.

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

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

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