

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ ЭКСПЕРТИЗЫ НАИМЕНОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ЕВРОПЕЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, В.В. Дудченко, Л.В. Корнеева, А.Н. Яворский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Alexyavorsky@regmed.ru

Резюме: Рассмотрен опыт работы единого экспертно-контрольного органа по регулированию обращения лекарств в странах Европейского Союза (ЕС) — Европейского агентства по лекарственным средствам. Представлено основное содержание действующей в странах ЕС нормативной документации, посвященной критериям приемлемости новообразованных наименований для лекарственных препаратов. Эти критерии направлены на защиту прав потребителя и позволяют не допустить негативных последствий для здоровья и жизни человека вследствие регистрации новых лекарственных препаратов, наименования которых идентичны или сходны до степени смешения с наименованиями ранее зарегистрированных препаратов, различных по составу и действию.

Ключевые слова: лекарственный препарат, Европейское агентство по контролю лекарственных средств, наименование лекарственного препарата, экспертиза.

INTERNATIONAL EXPERIENCE IN DRUG NAMES ASSESSMENT: EUROPEAN MEDICINES AGENCY

A.N. Mironov, I.V. Sakaeva, V.V. Dudchenko, L.V. Korneeva, A.N. Yavorsky

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: The present article considers the experience of a unified expert and control authority regulating the circulation of medicines in the European Union (EU) — the European Medicines Agency. It also describes the main contents of the current EU regulatory documentation on the newly formed drug names eligibility criteria. These criteria are directed to protect consumer's rights and allow to prevent adverse effects on human health and life caused by the marketing authorization of new drugs, which names are identical or confusingly similar with the names of previously authorized products, but different in composition and effects.

Key words: drug, the European Medicines Agency, drug name, assessment.

Одним из направлений деятельности государственной системы по надзору и контролю в сфере обращения лекарственных средств является регистрационная экспертиза наименований лекарственных препаратов (ЛП). Целью этой экспертизы является предупреждение медицинских ошибок, связанных с опасным для здоровья и жизни людей смешением наименований новых и уже существующих на фармацевтическом рынке ЛП, а также недопущение использования наименований, являющихся носителями необъективной и вводящей в заблуждение информации о ЛП.

Учитывая, что на фармацевтическом рынке России представлена продукция фармацевтических фирм из 90 стран мира, а многие отечественные производители, в свою очередь, экспортируют фармацевтическую продукцию за рубеж, очевидно, что предрегистрационная экспертиза наименований ЛП должна основываться на методических и организационных принципах, принятых в международной практике, и прежде всего регуляторных ведомствах стран с высоким уровнем развития фармацевтического законодательства.

В этом плане особый интерес представляет опыт созданного в результате многолетней работы по сближению законодательных положений, правил и административных мер по регулированию обращения лекарств в странах Европейского Союза (ЕС) единого экспертно-контрольного органа — Европей-

ского агентства по контролю лекарственных средств (European Agency for the evaluation of Medicinal products — European Medicines Agency) (далее ЕМА).

Одной из основных задач ЕМА является создание гармонизированных научно-обоснованных и взаимно признаваемых требований к регистрации лекарств во всех странах ЕС. В рамках решения этих задач ЕМА был разработан и с 1998 года успешно действует единый для всех 25 стран Европейского Союза нормативный документ — «Guideline on the acceptability of invented names for human medicinal products processed through the centralised procedure», который в переводе на русский язык может быть озаглавлен как «Руководство по приемлемости новообразованных наименований для лекарственных препаратов, предназначенных для людей, для использования при прохождении централизованной процедуры их регистрации» (далее — Руководство).

В 2007 году была принята 5-я редакция этого документа, представляющая результат эволюционного развития взглядов Европейского сообщества на критерии приемлемости новообразованных наименований для ЛП и организацию процедуры их предрегистрационной экспертизы и пострегистрационного контроля.

В настоящей статье представлены основные положения этого, к сожалению, мало известного отечественным специалистам документа.

В преамбуле руководства представлены следующие положения.

Целью документа является предоставление заявителям/держателям регистрационных удостоверений руководства, содержащего критерии, которые позволяют определить приемлемость предложенных торговых наименований лекарственных препаратов при регистрации.

Разрешение Сообщества на рыночную реализацию (*marketing authorization*) действительно по всему ЕС, и новообразованное наименование ЛП составляет неотъемлемую часть разрешения. Как Комиссия ЕС указала в своем Послании о процедурах выдачи разрешений Сообщества на рыночную реализацию лекарственных препаратов (ОJ C 229/4 от 07.1998), «обычно для разрешения на рыночную реализацию должно утверждаться только одно торговое наименование».

Хотя это и необязательно по законодательству Сообщества, на практике фармацевтические компании, подающие заявки на разрешение реализации по Централизованной процедуре, стремятся использовать для своих ЛП новообразованные наименования. Если компании не хотят использовать такие новообразованные наименования, то директива Совета 92/27/ЕЭС предусматривает, что заявка на разрешение рыночной реализации может представляться с использованием новообразованного наименования или общепринятого или научного наименования вместе с торговой маркой или названием производителя.

По законодательству, в соответствии со статьей 21 Директивы 2001/83/ЕС с поправками, под общепринятым наименованием следует понимать «Международное непатентованное название (МНН), рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения или, если оно не существует, обычное общепринятое название».

В рамках своей роли по оценке безопасности лекарственных препаратов в процедуре выдачи разрешения ЕМА также обязано рассматривать, не сможет ли предлагаемое новообразованное наименование ЛП создать проблемы для общественного здравоохранения и, что еще более важно, потенциальные риски для безопасности. Очевидно, что даже в случаях, когда новообразованное наименование уже было зарегистрировано для какого-либо ЛП в государстве-члене ЕС, соображения безопасности должны определять возможность дальнейшего использования этого новообразованного наименования в ЕС. В частности, ЕМА стремится обеспечить, чтобы лекарственный препарат не носил наименования, которое потенциально может быть спутано с наименованием другого лекарственного препарата, поскольку такая путаница может вызвать проблемы в отношении безопасности использования обоих этих препаратов.

Следует особо подчеркнуть, что в задачи ЕМА не входит решение вопросов о том, является ли выбор наименования, похожего на наименование препара-

та другой компании, нарушением интеллектуальной собственности и, следовательно, не принимается во внимание ЕМА при оценке приемлемости предложенного наименования.

Более того, рассмотрение товарных знаков (*Trademarks*) не является функцией ЕМА, так как имеются другие уполномоченные органы, занимающиеся этим вопросом как на национальном, так и на европейском уровне.

Основное место в Руководстве занимает **раздел 2**, посвященный критериям оценки приемлемости предлагаемых новообразованных торговых наименований ЛП.

На первом месте среди всех критериев находятся вопросы безопасности при использовании новообразованных торговых наименований. В руководстве прямо указано, что наивысшим критерием для оценки приемлемости предлагаемого новообразованного наименования является критерий «потенциального риска безопасности». При предложении новообразованных наименований с использованием Централизованной процедуры заявители должны руководствоваться следующими критериями:

«2.1.1. Предложенное торговое наименование лекарственного препарата не должно вести к путанице в печати, при написании от руки или произнесении вслух с названием уже существующего лекарственного препарата.

2.1.2. Предложенное торговое наименование лекарственного препарата не должно вводить в заблуждение относительно терапевтических и фармацевтических свойств.

2.1.3. Предложенное торговое наименование лекарственного препарата не должно вводить в заблуждение относительно состава препарата.»

Возражение против новообразованных наименований на основании риска путаницы является наиболее частым основанием для отказа ЕМА в рекомендации предлагаемого наименования.

Далее рассматриваются вопросы использования МНН при выборе новообразованного торгового наименования ЛП. При выборе новообразованного торгового наименования заявитель обязан соблюдать резолюцию Ассамблеи Всемирной Организации Здравоохранения (*WHA46.19*), в которой указано: «Прежде всего, необходимо принимать во внимание, чтобы новообразованные торговые наименования не были производными от международных непатентованных наименований (МНН) и общие основы МНН не были использованы в новообразованных торговых наименованиях». Эта рекомендация реализована в действующей Директиве 2001/83/ЕС с поправками, в которой специально указано: «...торговое наименование не должно отождествляться с общепринятым наименованием...».

К моменту подачи заявки в ЕМА для проведения экспертизы новообразованного торгового наименования заявитель обязан проверить его на возмож-

ность схожести с существующими МНН. Учитывая, что перечень рекомендованных МНН постоянно пополняется, заявителю рекомендуется использовать оперативную информацию, содержащуюся на интернет-сайте ВОЗ, где, в частности, опубликован перечень рекомендованных ВОЗ МНН и список «общих основ» (common stems) МНН: «*The use of common stems in the selection of International Non-proprietary Names (INN) for pharmaceutical substances* (2009)».

Соблюдение этих рекомендаций ВОЗ тщательно контролируется ЕМА в ходе экспертизы новообразованных наименований ЛП.

Завершает данный раздел Руководства перечень критериев, используемых ЕМА для определения приемлемости новообразованных торговых наименований ЛП. На сегодняшний день выработаны и используются следующие критерии:

1. Торговое наименование должно по возможности состоять из одного слова. Лучше избегать использования дополнительных букв или цифр. Использование коротких префиксов/аббревиатур, которые не являются давно используемыми в ЕС и несущими важный смысл, не допускается. Недопустимо использование рекламных префиксов/аббревиатур/кодов производителей. Однако при необходимости использования других префиксов/аббревиатур следует представить в ЕМА соответствующее обоснование.

2. Торговое наименование не должно содержать каких-либо обозначений рекламного характера, относящихся к использованию лекарственных средств.

3. Торговое наименование не должно иметь оскорбительного смысла или негативного подтекста при написании на одном из языков стран-членов ЕС.

4. Использование заглавных букв в торговом наименовании должно соответствовать поданному на регистрацию/зарегистрированному в качестве торговой марки названию.

5. Торговые наименования фиксированных комбинаций лекарственных средств должны полностью отличаться от торгового наименования каждого из действующих веществ в данной комбинации, поскольку ранее получена информация об ошибках в приеме лекарств данного типа.

6. Если препарат содержит пролекарство (*prodrug*), следует использовать торговое название, отличающееся от торгового наименования препарата, содержащего данное вещество в активной форме.

7. При изменении статуса зарегистрированного через централизованную процедуру препарата с «рецептурного» на «безрецептурный» организация — держатель разрешения на рыночную реализацию фармацевтического продукта может выбрать новое торговое наименование или оставить прежнее.

8. Для обозначения ЛП, предназначенного для лечения очень редких заболеваний (*Orphan medicinal products*), спонсор может подать для экспертизы наименование, отличное от наименования зарегистрирован-

ного ранее для этого препарата по другим показаниям. В данном случае при подаче заявки на регистрацию спонсор должен заявить об отдельной регистрации (под другим торговым наименованием), которая будет действительна только для данных показаний.

Раздел 3 руководства посвящен описанию процедуры ЕМА по выявлению несоответствий в новообразованных торговых наименованиях ЛП.

В 1999 году, после вступления в действие первой редакции Руководства, Комитет по лекарственным препаратам для человека (*Committee for Human Medicinal Products*) одобрил организацию в своем составе специальной экспертной группы, которая называется «Группой по изучению торговых наименований» (*“Invented Name Review Group” (NRG)* (далее «Группа по наименованиям»). «Группу по наименованиям» возглавляет представитель ЕМА. В ее состав входят представители национальных органов управления здравоохранением государств-членов ЕС из Южной, Центральной, Северной и Восточной Европы, обладающие научной квалификацией, опытом экспертной работы и административными полномочиями. Кроме того, в «Группу по наименованиям» входят представители Европейской Комиссии и Секретариата ЕМА. При необходимости к работе привлекаются другие консультанты.

Данная Группа отвечает за оценку новообразованных торговых наименований, предлагаемых заявителями с точки зрения безопасности/общественного здравоохранения, за внесение изменений в Руководство и выработку рекомендаций для Комитета по лекарственным препаратам для человека.

Заседания «Группы по наименованиям» проходят ежемесячно.

Результаты работы группы публикуются в виде ежегодных отчетов.

Решения «Группы по наименованиям» утверждаются пленарным заседанием Комитета по лекарственным препаратам для человека.

Установленные законодательством ЕС полномочия ЕМА в проведении централизованной процедуры регистрации позволяют выявлять возможные несоответствия в новообразованных торговых наименованиях, предлагаемых заявителем. ЕМА действует в соответствии с процедурой в целях раннего установления возможных возражений органов государственного регулирования стран-членов ЕС против предлагаемого новообразованного торгового наименования ЛП, вследствие потенциального риска безопасности, а также в соответствии с другими критериями. Практический опыт работы ЕМА показывает, что предварительная проверка новообразованных торговых наименований и раннее вмешательство позволяют в дальнейшем рассматривать заявки на регистрацию ЛП без задержек, связанных с трудностями при выборе торговых наименований.

Процедура оценки заявляемых новообразованных наименований может быть подразделена на не-

сколько этапов, а именно: собственно подача заявки, консультации, обсуждение/принятие или отклонение наименования, а также действия, связанные с новообразованными торговыми наименованиями после регистрации ЛП.

1. ПОДАЧА ЗАЯВКИ НА НОВООБРАЗОВАННОЕ ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ЗАЯВИТЕЛЕМ

Если ЛП может оцениваться согласно централизованной процедуре, заявитель обязан предварительно направить в ЕМА запрос на проведение экспертизы предлагаемого новообразованного торгового наименования. Такой запрос подается заявителем в ЕМА не ранее чем за 12 месяцев и не позднее чем за 4–6 месяцев до планируемой даты подачи основной заявки на регистрацию ЛП.

Вместе с запросом на проведение экспертизы заявитель должен направить в ЕМА предлагаемое новообразованное наименование (наименования), а также проект сводной характеристики ЛП (*Summary of Product Characteristics (SPC)*) или описание свойств препарата.

В рамках заявления на регистрацию одного лекарственного препарата допускается подача запроса на экспертизу не более чем 3-х новообразованных торговых наименований. Однако заявитель обязан указать предпочтительное для него новообразованное торговое наименование, если таковое есть, чтобы приемлемость остальных (запасных) наименований определялась без дополнительной траты времени. Подробная информация о сроках подачи и форма запроса представлены на интернет-сайте ЕМА.

2. КОНСУЛЬТАЦИИ СО СТРАНАМИ-ЧЛЕНАМИ ЕС И ВОЗ

Предлагаемые новообразованные торговые наименования, а также все сопутствующая информация, представленная заявителем в ЕМА, предоставляется через соответствующих членов «Группы по наименованиям» национальными органами управления здравоохранением стран-членов ЕС – Европейской комиссией и ВОЗ для рассмотрения.

Национальные органы управления здравоохранением, Европейская комиссия и ВОЗ должны сообщить ЕМА обо всех возражениях и комментариях по поводу предлагаемых новообразованных торговых наименований с точки зрения безопасности, а также других описанных выше критериев приемлемости, в течение 30 дней после получения данной информации. Следует отметить, что, проверка возможности совпадения новообразованных торговых наименований проводится путем их сравнения с наименованиями зарегистрированных, поданных на регистрацию, отложенных для рассмотрения и отозванных/аннулированных лекарственных препаратов согласно требованиям национального законодательства в различных странах ЕС.

3. ПОРЯДОК ОБСУЖДЕНИЯ И СОВМЕСТНОГО ОДОБРЕНИЯ ТОРГОВЫХ НАИМЕНОВАНИЙ

В ходе заседания «Группы по наименованиям» рассматриваются все возражения или комментарии, полученные представителями различных стран-членов ЕС, комиссией ЕС и ВОЗ. Данные возражения и комментарии рассматриваются на основании описанных в «Руководстве» критериев. Если возражение основано на том, что сходство между существующим и предлагаемым новообразованным торговыми названиями ведет к риску неправильной интерпретации в печатном или рукописном тексте, а также в речевой форме, данное возражение подлежит дальнейшему рассмотрению с учетом других критериев различий.

После изучения всей информации «Группа по наименованиям» принимает решение об одобрении (неодобрении) предлагаемого новообразованного торгового наименования. Заключение и рекомендации должны быть представлены на пленарное заседание Комитета по лекарственным препаратам для человека для утверждения в течение недели.

4. СООБЩЕНИЕ ЗАЯВИТЕЛЮ И ЗАВЕРШЕНИЕ ПРОЦЕДУРЫ

После заседания Комитета по лекарственным препаратам для человека ЕМА уведомляет заявителя о результатах обсуждения (одобрении или отклонении наименования), а также о причинах отклонения. При наличии возражений заявитель может представить свои возражения по принятому заключению на предлагаемое новообразованное торговое наименование, заполнив соответствующую форму, образец которой представлен на интернет-сайте ЕМА.

Указанное возражение будет соответственно направлено членам «Группы по наименованиям» – представителям стран-членов ЕС для анализа, с последующим обсуждением полученных комментариев на очередном заседании.

Если торговое наименование не может быть принято до момента подачи фармацевтической компанией заявки в ЕМА на регистрацию ЛП, в заявке на регистрацию может быть указано МНН или другое общепринятое наименование (если МНН отсутствует) вместе с торговой маркой или фирменным названием заявителя. При этом установленное законодательством ЕС время рассмотрения ЕМА заявки на регистрацию ЛП не будет дополнительно увеличено. В этом случае проблема новообразованного торгового наименования, вероятнее всего, будет решена уже в ходе проведения централизованной процедуры, и торговое наименование будет одобрено до принятия решения Комитетом по лекарственным препаратам для человека о регистрации ЛП.

5. ДЕЙСТВИЯ ПОСЛЕ РЕГИСТРАЦИИ ЛП, СВЯЗАННЫЕ С НОВООБРАЗОВАННЫМИ ТОРГОВЫМИ НАИМЕНОВАНИЯМИ

Процедура изменения новообразованного торгового наименования. Согласно законодательству ЕС, новообразованное торговое наименование или общепринятое наименование или научное наименование, совместно с торговой маркой или фирменным названием владельца разрешения на рыночную реализацию ЛП может быть изменено после получения разрешения на рыночную реализацию, с использованием процедуры изменения типа *IV*.

Процедура подачи и рассмотрения заявки фармацевтической компании на изменение типа *IV* и требования к сопровождающему досье представлены на интернет-сайте *ЕМА*.

В течение 30 дней после представления заявки на внесение изменений типа *IV*, *ЕМА* должна проинформировать владельца разрешения на рыночную реализацию ЛП об утверждении (неутверждении) изменений в документации.

Процедура экспертизы новообразованного торгового наименования, предлагаемого для замены действующего торгового наименования в этом случае отличается от вышеописанной процедуры экспертизы наименований, используемой при первичной регистрации ЛП. Поэтому владелец разрешения на рыночную реализацию ЛП должен представлять в *ЕМА* новообразованное торговое наименование, предлагаемое на замену существующего торгового наименования, для проведения экспертизы не позднее чем за 4-6 месяцев до планируемого срока представления изменения типа *IV*.

Сбор информации об ошибках при назначении и применении ЛП, связанных с новообразованными торговыми наименованиями. В соответствии с законодательством ЕС, регулирующим обращение лекарственных средств во всех странах-членах ЕС действуют национальные государственные системы фармакологического надзора (*Pharmacovigilance*), целью которых является сбор сведений о случаях нежелательных побочных реакций и медицинских ошибок, связанных с применением ЛП.

Если при выписывании/назначении и применении ЛП возникают ошибки, связанные с новообразованными торговыми наименованиями (т.е. один ЛП может быть спутан с другим ЛП из-за схожести наименования), которые приводят к нежелательным реакциям на лекарственные средства, информация

о таких случаях должна быть направлена в систему фармакологического надзора.

В дальнейшем необходимо также исходить из понимания, что если наименования содержат терапевтические сведения, способные ввести в заблуждение, может существовать риск неверного применения или злоупотребления ЛП. Там, где такое неверное применение или злоупотребление приводит к нежелательным реакциям на лекарственные средства, о нем также необходимо сообщать в систему фармакологического надзора.

Независимо от того, приводят или не приводят связанные с новообразованным торговым наименованием ошибки при выписывании/назначении и применении ЛП к нежелательным реакциям на лекарственные средства, держатель разрешения на рыночную реализацию ЛП и национальные компетентные учреждения фармакологического надзора в централизованном порядке должны информировать *ЕМА* о любых случаях подобных ошибок, связанных с новообразованным торговым наименованием ЛП. Такая информация должна оперативно поступать по электронной почте в адрес *ЕМА*.

Полученные доклады подлежат обсуждению в «Группе по наименованиям» и, если необходимо, в Рабочей группе по фармакологическому надзору и/или Группе по инспекции. Результаты обсуждения рассматриваются на пленарном заседании Комитета по лекарственным препаратам для человека для принятия необходимых действий по регулированию обращения ЛП. К таким действиям могут относиться, например, изменение новообразованного торгового наименования и/или дополнительного информирования пациентов и специалистов в области здравоохранения.

Таким образом, Руководство представляет хорошо продуманный, детально разработанный и проверенный на практике нормативный документ, в котором изложены современные принципы рационального выбора новообразованных торговых наименований ЛП. Изложенные в Руководстве критерии приемлемости новообразованных торговых наименований ЛП направлены на защиту прав потребителя, а их использование в практике экспертной работы *ЕМА* имеет целью не допустить возможных негативных последствий для здоровья и жизни человека вследствие регистрации и допуска в медицинскую практику новых ЛП, наименования которых идентичны или сходны до степени смешения с наименованиями ранее зарегистрированных ЛП, различных по составу и действию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guideline on the acceptability of names for human medicinal products processed through the centralised procedure - London, 5 February 2007 CPM/328/98, Revision 5.
2. Council Regulation (EEC) No 2309/93 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the evaluation of Medicinal products.
3. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
4. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.
5. Directive 2001/83/EC, as amended of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
6. Directive 2003/63/EC of the European Commission of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.
7. Communication on the Community marketing authorisation procedures for medicinal products (OJ C 229/4 of 22.07.1998).