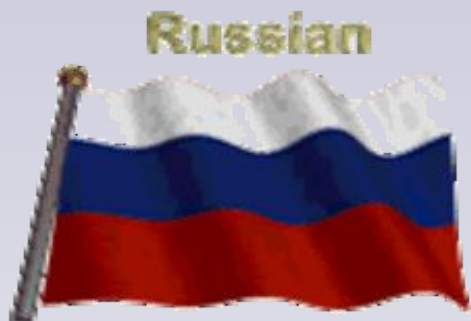


Сравнительная характеристика процедур регистрации лекарственных препаратов в России, странах ЕС и США

*Начальник Отдела надзора за оборотом лекарственных средств, к.в.н.
Татьяна Владимировна Панина*



На сегодняшний день мы имеем многолетний опыт регистрации лекарственных средств для ветеринарного применения во всем мире. С учетом того, что большинство стран являются членами ВТО процедура гармонизации законодательства в этой области уже осуществляется около 20 лет и достигла существенного результата. Однако, остаются достаточно принципиальные различия в процедуре регистрации самых крупных стран таких как Россия, США и Европейский союз.





Российская Федерация

Евросоюз

Соединенные штаты Америки

**Уполномоченный
Регистрационный
орган**

*Россельхознадзор
МСХ РФ*

*ЕМЕА (Европейское
агентство лекарственных
средств, Лондон,
Великобритания) – при
централизованной процедуре.
Национальные агентства
стран-членов ЕС -
при децентрализованной
процедуре и процедуре
«взаимного признания».*

*FDA (Управление по
санитарному надзору за
качеством пищевых
продуктов и
медикаментов)*

**Основной
экспертный
орган/учреждение**

ФГБУ «ВГНКИ»

*FDA (Управление по
санитарному надзору за
качеством пищевых
продуктов и
медикаментов)*

*CVM (Центр
ветеринарной медицины-
подразделение FDA,
расположен в г. Роквилл,
шт. Мэриленд)*

**Закон или
директива,
регулирующая
процедуру
регистрации**

*№ 61-ФЗ от 12 апреля
2010 г. «Об обращении
лекарственных
средств»*

Directive 2001/82/EC

*The Federal Food, Drug,
and Cosmetic Act –
Федеральный закон о
пищевых продуктах,
медикаментах и
косметической продукции*

Форма представления регистрационного досье

Российская
Федерация

Бумажная

Евросоюз

Бумажная, электронная

При централизованной процедуре заявитель подает:

- в ЕМЕА (предположительно, в секретариат) 1 полную бумажную копию досье + 2 копии Части 1 (Часть 1В (инструкция, упаковка, маркировка) должна быть представлена дополнительно в электронном виде); председателю CVMP дополнительно направляется 1 копия Части 1В.*
- первому и второму экспертам – 2 копии досье или обговаривается с экспертами.*
- по запросу членов CVMP заявитель также представляет полное досье или его часть.*

При децентрализованной процедуре и процедуре взаимного признания – зависит от страны. Где-то предпочтителен и достаточен электронный вариант подачи, где-то бумажный, где-то – оба.

Заявления и регистрационные досье подаются в агентства всех стран, где препарат планируется к обращению. Материалы досье должны быть идентичны для всех стран.

Соединенные
штаты Америки

Документация представляется в бумажном виде. По желанию заявителя документация может быть представлена и в электронном виде через Систему электронной подачи данных.

Структура регистрационного досье



Нет четкой структуры

Условно можно выделить:

- *Административную часть (инструкция по применению, маркировка, доверенности, сертификаты GMP и пр.)*
- *Информация о качестве.*
- *Информация о безопасности и эффективности (клинические и доклинические исследования).*



Структурировано на 4 раздела:

- *Резюме досье (административная часть).*
- *Информация о качестве.*
- *Информация о безопасности.*
- *Информация о эффективности.*



Структурировано на 8 разделов:

- 1. Информация о составе, производстве и контроле качества (описание и этапы производства, качественный и количественный состав, спецификация на сырье, методы контроля готового препарата, стабильность, описание упаковки и маркировки, сведения о соответствии GMP и другие аспекты, касающиеся аналитической части и процесса производства).*
- 2. Информация об эффективности (подробные отчеты, подтверждающие эффективность лекарственного препарата по определенным показаниям: определение эффективной дозы, фармакокинетика в аспекте зависимости дозы и эффекта, исследования in vitro (МПК) и in vivo – клинические испытания эффективности и др.).*
- 3. Безопасность для целевых видов животных (подробные отчеты, подтверждающие безопасность применения лекарственного препарата для целевых видов животных – данные по фармакокинетике, токсичность на лабораторных и целевых видах, местно-раздражающее действие и др.).*
- 4. Информация о пищевой безопасности (представляется только в случае, если препарат рекомендован для применения на продуктивных животных и включает отчет по изучению сроков выведения остаточных количеств препарата из организма животных с указанием аналитического метода, а также данные по химической структуре и токсичности метаболитов, включая влияние на микрофлору ЖКТ человека).*
- 5. Влияние на экологию (оценка экобезопасности препарата).*
- 6. Маркировка (макеты этикеток, вкладышей).*
- 7. Резюмированные результаты исследований (FOI – Freedom of Information Summary – резюме по каждой части досье). После одобрения лекарственного препарата данная часть досье становится доступной для публичного пользования.*
- 8. Прочая информация (любая прочая информация, не включенная в другие части досье и имеющая отношение к оценке безопасности и эффективности препарата).*



Виды и основные этапы регистрационной процедуры в Российской Федерации

В процессе одноэтапной процедуры регистрации проводится экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата.

«Условные»

этапы процедуры

регистрации:

1. Проверка уполномоченным регистрационным органом полноты и достоверности сведений, содержащихся в представленных заявителем материалах (5 дней).

2. Экспертиза качества лекарственного средства и экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата для ветеринарного применения (110 дней). Образцы препарата представляются заявителем в экспертное учреждение в течение 15 дней со дня получения решения о проведении экспертиз от уполномоченного федерального органа исполнительной власти.

3. Принятие уполномоченным регистрационным органом решения о государственной регистрации на основании заключения экспертной комиссии (5 дней).

4. Внесение данных о зарегистрированном препарате, в т.ч. о фармацевтической субстанции в государственный реестр и выдача регистрационного удостоверения, согласованного нормативного документа, инструкции по применению, макетов упаковки заявителю.



Виды и основные этапы регистрационной процедуры в Евросоюзе

1. Централизованная процедура

Процедура, при которой лекарственное средство получает регистрацию на всей территории ЕС.

Заявление на регистрацию препарата подается непосредственно в секретариат ЕМЕА (Лондон). Рассмотрение заявки проводит ЕМЕА.

После научной экспертизы, которую проводит CVMP, экспертное заключение передается в Еврокомиссию (Брюссель) — высший орган исполнительной власти [Евросоюза](#), отвечающий за выполнение решений Союза и контролирующий соблюдение его [законов](#) в странах-членах.

Еврокомиссия принимает решение о регистрации лекарственного средства в ЕС.

Основные этапы централизованной процедуры (См. Приложение 1-подробная схема):

- Подготовка первым (главным) экспертом (докладчиком)* экспертного отчета по досье и отправка его второму эксперту, другим членам CVMP и в секретариат ЕМЕА.
 - Рецензирование вторым экспертом подготовленного отчета, согласование рецензии с главным экспертом, CVMP и секретариатом ЕМЕА. Отправка экспертного отчета и рецензии заявителю секретариатом ЕМЕА.
 - Подготовка главным и вторым экспертами списка вопросов к заявителю и отправка их на согласование в CVMP и в ЕМЕА.
 - CVMP утверждает список вопросов, который направляется заявителю, при необходимости принимается решение об инспекции GMP. Часы останавливаются.
 - Заявитель представляет ответы на вопросы, исправленную инструкцию по применению, маркировку. Часы запускаются.
 - Первый и второй эксперты отправляют объединенный отчет по представленным заявителем дополнительным материалам (ответы на вопросы и замечания) в CVMP и ЕМЕА. ЕМЕА отправляет отчет заявителю для ознакомления. При необходимости проводится инспекция GMP.
 - Сбор окончательных комментариев Членов CVMP и отправка их главному, второму экспертам, прочим членам CVMP и в ЕМЕА.
 - CVMP обсуждает проект Экспертного заключения по регистрационным материалам, а также результаты инспекции GMP. При необходимости у заявителя в устной форме запрашиваются ответы на возникшие вопросы. Часы останавливаются.
 - Заявитель отвечает на вопросы. Часы запускаются.
 - Утверждение Экспертного заключения и Оценочного отчета CVMP. ЕМЕА публикует их и отправляет заявителю и в Еврокомиссию.
- Еврокомиссия принимает решение о регистрации, которое вступает в силу с момента публикации EPAR (см. Приложение 1).
- Заявитель представляет ЕМЕА окончательные варианты инструкции по применению, упаковки и маркировки на всех национальных языках стран-членов ЕС, повторно вносит в них изменения при наличии замечаний.

* Первый (главный) эксперт и второй эксперт (докладчик) назначаются из членов CVMP. Задача первого эксперта провести научную оценку досье и представить экспертный отчет для CVMP согласно расписанию регистрационной процедуры. Второй эксперт критикует отчет первого эксперта. Первый (и второй) эксперт участвуют в формировании экспертной группы из числа экспертов, включенных в Европейский экспертный список ЕМЕА.



Виды и основные этапы регистрационной процедуры в Евросоюзе

2. Процедура «взаимного признания».

Процедура взаимного признания другими странами ЕС первой национальной регистрации препарата в референтной стране* ЕС. Процедура может быть инициирована, если к моменту подачи заявления препарат уже имеет регистрацию в одной из стран ЕС. За взаимодействие с заявителем отвечает национальное агентство референтной страны. Решение о регистрации принимается национальными агентствами стран-членов ЕС.

***Референтная страна – страна, в которой получена первая регистрация на территории ЕС.**

Основные этапы процедуры «взаимного признания» (См. Приложение 2-подробная схема):

- Прием и рассмотрение заявления в референтной (первой) стране ЕС.
- Подготовка (или обновление, если с момента первой регистрации в заявку внесены изменения) экспертного отчета референтной страной ЕС.
- Проведение экспертизы другими странами-членами ЕС.
- Принятие решения другими странами-членами ЕС.
- Обсуждение на уровне ветеринарных координационных групп* (при необходимости).
- Этап национальной регистрации в каждой из стран ЕС.

***Ветеринарная координационная группа состоит из представителей национальных агентств стран-членов (по 1 представителю от страны). На ее заседаниях может присутствовать наблюдатель от Еврокомиссии или из ЕМЕА.**

3. Децентрализованная процедура.

При децентрализованной процедуре, заявление на регистрацию подается сразу в несколько национальных агентств стран ЕС, одно из которых выбирается в качестве референтного. Проводится, если ранее препарат не был зарегистрирован в какой-либо из стран ЕС. Решение о регистрации принимается национальными агентствами стран-членов ЕС.

Основные этапы децентрализованной процедуры (См. Приложение 3 - подробная схема):

Этап приема и рассмотрения заявления агентствами референтной страны и других стран ЕС.

Первый этап оценки.

Второй этап оценки.

Обсуждение на уровне ветеринарных координационных групп (при необходимости).

Этап национальной регистрации в каждой из стран ЕС.



Виды и основные этапы регистрационной процедуры в Соединенных штатах Америки

1. Процедура одобрения новых лекарственных препаратов для животных.

Основные этапы:

1. Подача «спонсором» регистрационного досье (состоящего из 8 разделов-см п.5). Каждый раздел досье оформляется отдельно и должен содержать сопроводительное письмо, (в котором «спонсор» указывает, какому конкретно профильному подразделению предназначен раздел), оглавление и краткое резюме. Досье направляется в Отдел документации CVM, а оттуда части досье распределяются по определенным профильным подразделениям CVM (согласно сопроводительным письмам). Например: информация о составе, производстве и контроле качества направляется в Отдел производственных технологий;

информация о пищевой безопасности направляется в Отдел контроля за пищевой безопасностью и т.д.

2. Рассмотрение отдельных частей досье профильными подразделениями CVM. Каждое подразделение уведомляет спонсора в письменном виде о соответствии или несоответствии документации требованиям. Если какая-либо часть досье признается некомплектной, то весь процесс признается незавершенным и досье подается заново. Такой процесс может иметь место однократно или несколько раз. При этом происходит т.н. «реактивация» процедуры одобрения и отсчет срока в 180 дней (см. п. 6) начинается заново.

Если профильное подразделение CVM находит, что данные представлены в полном объеме, то оно готовит окончательное заключение по своей части досье и отправляет его «спонсору»

3. Когда «спонсор» получает окончательные заключения по каждой части досье, он может подавать в CVM заявление на одобрение лекарственного препарата, заполненное по установленному образцу. К заявлению прилагаются: сопроводительное письмо на имя Директора отдела, ответственного за оценку безопасности лекарственных препаратов для целевых видов животных, перечень документов, копии всех окончательных заключений по каждому разделу досье, окончательный макет этикетки и резюмированные данные результатов исследования препарата.

4. CVM (а если конкретнее, то Отдел, ответственный за оценку безопасности лекарственных препаратов для целевых видов животных) рассматривает заявление, проверяет соответствие данных, указанных в заявлении, с данными, представленными в секциях досье и готовит финальное заключение.

5. Основываясь на финальном заключении CVM, FDA принимает решение об одобрении нового лекарственного препарата для животных. Сведения о лекарственном препарате заносятся в Национальный Регистр.



Виды и основные этапы регистрационной процедуры в Соединенных штатах Америки

2. Процедура одобрения дженериков.

После того, как новый лекарственный препарат для животных, одобренный FDA, находится в обращении на рынке в течение 5 лет, «спонсоры» могут подавать заявления на одобрение дженериков данного лекарственного препарата.

Для осуществления данной процедуры «спонсор» представляет в CVM:

- Информацию о качестве (спецификация на сырье, информация о поставщиках субстанции, метод производства, методы контроля готовой продукции, сертификат GMP и т.д.).
- Данные о стабильности готовой продукции.
- Результаты изучения биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата на целевом виде животных.
- Данные по изучению сроков выведения остаточных количеств с указанием аналитического метода.
- Данные по маркировке.
- Сведения об эффективности применения препарата, если он имеет историю применения на рынке.

Длительность процедуры одобрения дженерика составляет 180 дней. При наличии замечаний CVM к «спонсору» срок в 180 дней останавливается и «перезапускается» после исправления «спонсором» замечаний. Процесс «перезапуска» может происходить несколько раз.

3. Процедура, позволяющая легально ввести в обращение лекарственный препарат, рекомендованный для применения на т.н. «малых видах» (*minor species* – животные зоопарков, экзотические рыбы, попугаи, хорьки и морские свинки, а также некоторые виды сельхоз. животных: овцы, козы, пчелы, некоторые виды промысловых рыб, пернатая дичь) или предназначенный к применению по специфическим, ограниченным показаниям (*minor uses*) после доказательства его безопасности, но до предоставления всех необходимых данных по эффективности. Таким образом, препарат может быть в обращении на рынке в течение 5 лет, пока идет сбор данных по эффективности, при условии одобрения FDA ежегодных отчетов «спонсора» об эффективности.

Для осуществления данной процедуры допускается представление в CVM как отдельного комплекта документов, так и дополнения к уже имеющемуся комплекту на ранее одобренный препарат.

Длительность процедуры одобрения дженерика составляет 180 дней. При наличии замечаний CVM к «спонсору» срок в 180 дней останавливается и «перезапускается» после исправления «спонсором» замечаний. Процесс «перезапуска» может происходить несколько раз.

Продолжительность процедуры регистрации

Российская Федерация

До 160 рабочих дней (ранее 210 дней) со дня принятия заявления о государственной регистрации до выдачи регистрационного удостоверения. Срок рассмотрения и принятия заявления – 5 дней.

Ускоренная процедура (для воспроизведенных препаратов) – 60 рабочих дней со дня принятия заявления о государственной регистрации.

Исключения: по ускоренной процедуре не могут быть зарегистрированы биологические препараты, препараты инсулина и впервые регистрируемые в РФ препараты.

Евросоюз

1. Централизованная процедура - до 232 дней со дня принятия заявления. Срок рассмотрения и принятия заявления зависит от полноты представленных данных.

Ускоренная процедура сроком до 150 дней может быть запрошена для регистрации инновационных препаратов, представляющих особый интерес для охраны здоровья животных.

2. Децентрализованная процедура - до 300 дней со дня принятия заявления. Срок рассмотрения и принятия заявления – 14 дней (до 30 дней для дженериков, если референтный препарат не зарегистрирован в выбранной референтной стране ЕС).

3. Процедура «взаимного признания» - до 180 дней со дня принятия заявления. Срок рассмотрения и принятия заявления – 14 дней.

Соединенные штаты Америки

180 дней, или может быть выделено дополнительное время по соглашению между FDA и «спонсором».

60 дней из вышеуказанного срока отводится на рассмотрение заявления.

Законом не установлено время, отведенное на представление «спонсором» дополнительных данных



Российская Федерация

Евросоюз

Соединенные штаты Америки

Срок действия первой регистрации и частота ее подтверждения.

*Срок действия регистрационного удостоверения на впервые регистрируемые лекарственные препараты – 5 лет.
Регистрация подтверждается однократно, по истечении 5-ти летнего срока.
По результатам подтверждения выдается бессрочное регистрационное удостоверение*

*Срок действия регистрации на впервые регистрируемые лекарственные препараты - 5 лет (централизованная и децентрализованная процедура).
Регистрация подтверждается однократно (renewal) по истечении 5-ти летнего срока на основе переоценки соотношения риск-польза.
По результатам подтверждения выдается бессрочное регистрационное удостоверение, однако по решению Еврокомиссии или национальных агентств может быть снова определен 5-ти летний период регистрации (в случае возникновения обоснованных сомнений, касающихся эффективности работы системы фармаконадзора).*

Продолжительность процедуры подтверждения регистрации

До 90 рабочих дней со дня получения уполномоченным федеральным органом заявления о подтверждении.

До 90 дней с момента принятия и рассмотрения заявления.

Особенности процедуры внесения изменений в регистрационную документацию

Российская Федерация

1. В случае внесения изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата для ветеринарного применения в отношении сведений об изменениях дозировки, сроков возможного использования продукции животного происхождения после применения лекарственного препарата проводится экспертиза лекарственного средства.
2. В случае необходимости внесения иных изменений, кроме изменений в данную инструкцию экспертиза лекарственного средства не проводится.

Евросоюз

При централизованной процедуре экспертизу проводит CVMP, при децентрализованной процедуре экспертизу проводят национальные агентства.

Различают 5 категорий изменений и дополнений, вносимых в регистрационную документацию:

Незначительные изменения Типа IA – изменения, минимально влияющие или не влияющие на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата (смена держателя рег. лицензии, производителя, незначительные изменения спецификаций на субстанции действующих веществ, изменения упаковочных материалов, не находящихся в контакте с готовым препаратом и т.д.).

Незначительные изменения Типа IB – изменения, отличные от Типа IA, а также не относящиеся ни к Типу II, ни к расширению спектра лицензии.

Эти категории изменений вносятся по уведомительной процедуре без проведения экспертизы.

Значительные изменения Типа II – изменения, не относящиеся к расширению регистрационной лицензии, которые могут оказывать значительное влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата (новые показания к применению, новые результаты доклинических и клинических исследований, изменение процесса производства, изменение или внесение новых видов непродуктивных животных, новый вакцинный штамм и т.д.).

Расширение регистрационной лицензии – изменения, касающиеся субстанций действующих веществ лекарственного препарата (замена на новую модифицированную молекулу, новый изомер и т.д.), их концентрации в препарате, лекарственной формы препарата, пути его введения, новых видов продуктивных животных.

Срочное дополнение, касающееся безопасности – изменения, вносимые в инструкцию по применению в части показаний к применению, способа применения, противопоказаний, мер предосторожности, целевых видов животных и периодов ожидания.

Особенности процедуры внесения изменений в регистрационную документацию

В ряде случаев, обозначенных как **категория I**, при внесении изменений в документацию СУМ не производится переоценка безопасности или эффективности и не требует представления новых данных:

1. Изменение наименования или адреса «спонсора».
2. Продажа, покупка или строительство производственных площадей.
3. Продажа или покупка прав на лекарственный препарат.
4. Изменения вида, стиля, формы, размера упаковки.
5. Изменение утвержденной маркировки (цвет, стиль, формат, торговое название, условия хранения, срок годности и т.д.).
6. Изменения производственного процесса, не затрагивающие метод производства или не влияющие на изменение лекарственной формы готового продукта.
7. Смена поставщика балк-продукта.
8. Изменения аналитических методов контроля или контрольных процедур, не нарушающие утвержденные стандарты.
9. Изменения срока годности.
10. Добавление нового производителя, упаковщика или маркировщика продукции.
11. Добавление нового поставщика субстанции.

В случаях, обозначенных как **категория II**, внесение изменений может затронуть аспекты безопасности и эффективности лекарственного препарата. Поэтому СУМ требует представления данных, подтверждающих безопасность и эффективность.

1. Изменение концентрации ДВ или состава готового продукта.
2. Изменения качества, чистоты, концентрации или спецификации подлинности ДВ или вспомогательных компонентов.
3. Изменение дозы.
4. Изменение режима дозирования.
5. Добавление новых показаний к применению.
6. Изменение требований к получаемой от животных продукции.
7. Добавление новых видов животных.
8. Изменение режима отпуска или учета лекарственного препарата.
9. Изменения, касающиеся побочных эффектов, предупреждений, противопоказаний.
10. Изменение периода ожидания для получения продукции от животных.
11. Изменения в переносимости остаточных количеств лекарственного препарата.
12. Изменения аналитического метода для определения остаточных количеств.
13. Пересмотр метода синтеза и ферментации субстанции.
14. Изменения в процессе производства субстанции и/или готовой лекарственной формы (отличные от изменений оборудования, не влияющих на способ производства, или изменений размера фасовки без изменения производственного процесса), или изменения в методах, производственных мощностях или контрольных процедурах, используемых при производстве, упаковке и хранении лекарственных препаратов, которые могут изменить характеристики качества препарата.

В зависимости от характера вносимого изменения, секции досье, в которую вносятся изменения, вида животного (продуктивный или непродуктивный) требования к запрашиваемым данным различаются: может быть запрошена как абсолютно новая информация, так и информация, предоставленная ранее.

Продолжительность процедуры внесения изменений в регистрационную документацию/регистрационную лицензию

Российская
Федерация

Продолжительность процедуры – до 90 дней со дня принятия заявления о внесении изменений.

Евросоюз

Незначительные изменения Типа IA – 30 дней на рассмотрение и прием заявления, до 2- 6 месяцев на внесение изменений в действующую лицензию.

Незначительные изменения Типа IB - 30 дней на рассмотрение и прием заявления, до 6 месяцев на внесение изменений в действующую лицензию.

Значительные изменения Типа II – до 90 дней на рассмотрение и прием заявления, до 120 дней на проведение экспертизы, до 2 месяцев на внесение изменений в действующую лицензию.

Расширение регистрационной лицензии – см. сроки децентрализованной и централизованной процедур.

Соединенные
штаты Америки

Создание базового документа в Евразийской экономической комиссии

**Российская
Федерация,
Республика
Беларусь,
Республика
Казахстан,
Армения**

Единая процедура регистрации лекарственных средств для ветеринарного применения

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!