

12 події

Новый порядок проведения экспертизы регистрационного досье

27 мая ЮК «Правовой Альянс» провела обучающий семинар с участием экспертов и разработчиков новой редакции приказа МЗУ «Об утверждении Порядка проведения экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), а также экспертизы материалов о внесении изменений в регистрационные материалы на протяжении действия регистрационного удостоверения»

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

Карина Бабанлы (ЮК «Правовой Альянс») познакомила собравшихся с юридическими аспектами нового порядка проведения экспертизы регистрационных досье (РД). Необходимость четвертой редакции этого документа обусловлена приведением процедур регистрации в соответствие со стандартами Евросоюза.

Действие приказа распространяется на активные фармацевтические ингредиенты (АФИ); готовые лекарственные средства (ГЛС), в том числе медицинские иммунобиологические препараты (МИБП); продукцию, поставляемую *in bulk*; вещества или комбинации веществ, содержащиеся в средствах медицинского назначения, которые при использовании поступают в системный кровоток; косметические ЛС, дезинфекционные и диагностические средства.

В документе обозначены новые термины: локальный производитель, ЛС отечественного производства, референтное ЛС, МИБП, АФИ, биоинженер, биосимиляр, а также конфиденциальная регистрационная и др.

Приказ объявляет о создании нового консультативно-совещательного органа — Квалификационной комиссии Министерства здравоохранения, взаимодействующей с Государственным экспертным центром (ГЭЦ). В ее обязанности будет входить: рассмотрение выводов ГЭЦ по первичной экспертизе; предоставление рекомендаций относительно типа заявления ЛС; предоставление рекомендаций МЗ относительно отказа в регистрации/перерегистрации ЛС, внесения изменений в материалы РД; предоставление рекомендаций МЗ относительно направления ЛС на дополнительные

исследования; соблюдение принципов беспристрастности, конфиденциальности и компетентности.

В приказе прописаны этапы экспертизы (первичная — только при регистрации, предварительная, специализированная, дополнительные исследования); формы заявлений, составляющие РД; модули РД в форме общетехнической документации, специальные требования к материалам РД (для ЛС с хорошо изученным медицинским применением, генерических препаратов, а также поставляемых *in bulk* и др.).

Консультационные функции ГЭЦ перед экспертизой будут бесплатными. Оплата производится только в форме государственного налога на регистрацию/перерегистрацию, а также стоимости экспертных работ (по договору).

Биоэквивалентность генерика — обязательное требование при регистрации, несмотря на то, что оно содержится в разделе «Порядок проведения дополнительных исследований». Если на момент регистрации еще нет результатов исследования эквивалентности, необходимо гарантийное письмо с обязательством предоставить полученные данные на протяжении двух лет с момента регистрации. Если подаватель заявления имеет результаты анализа и согласие производителя референтного ЛС, то не требуются результаты токсикологического, фармакологического и клинического исследований. Результаты анализа биоэквивалентности не проводятся для тех генериков, которые применяются в медицинской практике более 10 лет.

В приказе указывается на необходимость предоставления при регистрации сертификатов соответствия требованиям



GMP — копии документа либо гарантийного письма (на стадии сертификации).

Нынешний документ уже не требует от заявителя утверждения графического изображения, а лишь текста маркировки упаковки. Обязательное требование — нанесение двойной красной линии на препараты наркотического и психотропного действия. Язык маркировки — украинский (русский или языки региональных меньшинств — по желанию заявителя).

Основаниями для отказа в регистрации могут быть: преобладание риска над ожидаемой пользой, отсутствие терапевтической эффективности, несоответствие состава ЛС указанному в материалах РД, несоответствие материалов РД требованиям Порядка экспертизы, использование информации о референтном препарате ранее пяти лет со дня первой регистрации в Украине, нарушение патентных прав и прав интеллектуальной собственности.

Приказом определен порядок экспертизы ЛС, предназначенных для лечения социально опасных и редких заболеваний (туберкулез, ВИЧ/СПИД, вирусный гепатит и др.), а именно — без оплаты стоимости работ (только госпошлина), предрегистрационный контроль

по процедуре Lot Release, вне очереди, сокращенные сроки регистрации. Это касается тех ЛС, которые уже зарегистрированы в странах с высокими стандартами качества, рекомендованными ВОЗ, FDA, EMA, Swissmedic, PMDA и др. Производственные площадки прошли инспекцию ВОЗ.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РЕГИСТРАЦИИ ГЕНЕРИКОВ

Ольга Баула, советник министра здравоохранения Украины, председатель Научно-экспертного и научно-технического советов Государственного экспертного центра МЗУ, акцентировала внимание собравшихся на том, что в новом приказе даны четкие определения таких понятий, как генерик, исследование эквивалентности, биодоступность, биоэквивалентность, фармацевтическая эквивалентность, фармацевтически альтернативные ЛС, терапевтическая эквивалентность. Четкие определения предполагают четкие параметры оценки ЛС, а следовательно, обеспечивают принятие правильного решения. Генерическое ЛС должно пройти сравнение с референтным, которым может быть как инновационный препарат, так и зарегистрированный генерик, с доказанными эффективностью и безопасностью.

ПРИКАЗ ОБЪЯВЛЯЕТ О СОЗДАНИИ НОВОГО КОНСУЛЬТАТИВНО-СОВЕЩАТЕЛЬНОГО ОРГАНА — КВАЛИФИКАЦИОННОЙ КОМИССИИ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩЕЙ С ГОСУДАРСТВЕННЫМ ЭКСПЕРТНЫМ ЦЕНТРОМ

Исследование генерического ЛС включает анализ фармацевтической разработки ICH Q8 и оценку эквивалентности (*in vivo* и *in vitro*). К ЛС, по которым необходимо подтверждение фармацевтической эквивалентности, относятся:

- парентеральные ЛС;
- растворы для перорального применения;
- порошки для приготовления растворов;
- медицинские газы;
- ЛС в форме водных растворов, применяемые в оториноларингологии и офтальмологии;
- ЛС местного действия, применяемые в форме водных растворов;
- назальные спреи и ингаляционные препараты в форме водных растворов.

Необходимыми условиями для подтверждения эквивалентности являются идентичность действующих веществ, дозы и лекарственной формы, идентичность или

подобность качественного и количественного состава вспомогательных веществ, аналогичный путь введения, соответствие спецификаций качества.

ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ ИНФОРМАЦИИ ОБ АФИ

В приказе МЗУ № 3 от 04.01.2013 четко определено, что включает в себя понятие АФИ. При регистрации ЛС должна подаваться документация относительно соответствия каждого участка производства АФИ, в том числе на этапе контроля качества в процессе производства и выпуска серий, а также соответствия требованиям GMP для АФИ. В ходе экспертизы РД анализ качества АФИ рассматривается в Модуле 3 Общетеchnической документации (ОТД). Данные, которые необходимо предоставить, должны обосновывать выбор действующего вещества, доказывать совместимость с другими компонентами и указывать на физико-химические характеристики, влияющие на биодоступность.

При регистрации АФИ возможно их использование как ЛС в форме *in bulk*, если они частично прошли технологические стадии переработки в готовую лекарственную форму. В этом случае определяется объем дополнительных материалов в форме ОТД для подтверждения свойств, полученных

АФИ при их частичной технологической обработке, а именно — пролонгирование, отсрочивание действия, устойчивость к воздействию желудочного сока.

Показатели качества АФИ в спецификации не должны быть ниже, чем установленные в Государственной фармакопее Украины и/или Европейской фармакопее. В случае отсутствия в них монографии показатели не должны быть ниже фармакопей Британии, США или Японии. При внесении изменений в соответствующие статьи указанных документов заявитель обязан в течение 6 месяцев с момента их внесения изменить свои спецификации и методы контроля.

ВНЕСЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ В РД

В новой редакции приказа запрещается одновременно проводить перерегистрацию и внесение изменений в РД. Заявитель обязан уведомить МЗ об изменениях с пред-

оставлением исчерпывающей информации, о причинах этих изменений и их возможном влиянии на эффективность, безопасность и качество ЛС.

Классификация изменений в РД

I. Административные:

- название и/или местонахождение производителя/заявителя готового ЛС и АФИ (IA);
- код АТХ (IA);
- исключение одного из производственных участков (IA);
- название АФИ (IA);
- торговое название ЛС (IB).

II. Изменения относительно качества:

- спецификация и методы контроля АФИ, вспомогательных веществ, готовых ЛС;
- упаковка АФИ и готового ЛС;
- производство АФИ и готового ЛС;
- стабильность АФИ и готового ЛС;
- описание и состав готового ЛС;
- протокол управления изменениями АФИ и готового ЛС;
- пространство проектных параметров для АФИ и готового ЛС.

III. Изменения относительно безопасности, эффективности и фармаконадзора:

- краткая характеристика ЛС;
- инструкция для медицинского применения;
- терапевтические показания;
- изменения к действующей системе фармаконадзора;
- введение новой системы фармаконадзора;
- исключение лекарственной формы/дозы;
- маркировка на упаковках.

IV. Изменения мастер-файла на плазму.

При внесении изменений типа IA, IB или II в РД одного ЛС заявка должна касаться только одного изменения.

Следует отметить, что к изменениям, требующим новой регистрации, относятся смена действующего вещества, дозировки, пути введения ЛС, биодоступности, фармакокинетики и лекарственной формы.

К техническим ошибкам отнесены: орфографические и грамматические ошибки, в том числе связанные с транслитерацией, некорректный перевод, несоответствие информации в пределах одного документа, неточности в методах контроля качества, связанные с переводом или перенесением материалов из регистрационного досье, маркировке, инструкции для медицинского применения, краткой характеристике ЛС.

При внесении технических правок, связанных с изменением названия заявителя/производителя и приведением в соответствие с нормативно-правовыми актами Украины, а также изменением контактной информации, экспертиза проводится на бесплатной основе.

Наталья Малишевская