

УДК 614.27:615.01

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2020.22.25.006>

## ПРИВЕДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ В СООТВЕТСТВИЕ С ТРЕБОВАНИЯМИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

**А.А. Таубэ**, канд. фарм. наук, доцент кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com)

**А.Ю. Левашова**, магистрант кафедры экономики и управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, [arina.levashova@inbox.ru](mailto:arina.levashova@inbox.ru)

В настоящий момент фармацевтический рынок плавно переходит от обращения лекарственных средств по национальным требованиям к общему рынку Евразийского экономического союза (ЕАЭС). До 31 декабря 2020 года заявитель может зарегистрировать ЛП как по национальным требованиям, так и по правилам ЕАЭС. Все регистрационные досье (РД) на ЛП, которые зарегистрированы до 31 декабря 2020 года, должны быть приведены в соответствие с требованиями ЕАЭС до 31 декабря 2025 года. В статье проведен анализ процедур регистрации и нормативных документов, разъясняющих требования, предъявляемые к оформлению и содержанию РД, который облегчит держателям регистрационных удостоверений (ДРУ) процесс приведения РД в соответствие с требованиями ЕАЭС. Таким образом, в ходе анализа были выявлены документы, необходимые для добавления в РД при его приведении в соответствие с правилами ЕАЭС в модулях 1–5 ОТД.

**Ключевые слова:** лекарственный препарат, лекарственное средство, регистрация, Евразийский экономический союз, общий рынок лекарственных средств, регистрационное досье, общий технический документ, держатель регистрационного удостоверения

Одной из функций, которые составляют основу государственного регулирования лекарственных средств, является регистрация. Регистрация лекарственного препарата (ЛП) – процесс получения разрешения для медицинского применения ЛП, осуществляемый в соответствии с действующим законодательством. «Для государственной регистрации ЛП заявитель представляет в соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий государственную регистрацию лекарственных препаратов, заявление о государственной регистрации лекарственного препарата, а также в порядке, установленном соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, необходимые документы, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат» [1]. В соответствии со ст. 18 п. 3 [1], регистрационное досье (РД) на ЛП для медицинского применения предоставляется в форме общего технического документа (ОТД, СТД). Принцип документирования закреплен во всех надлежащих практиках. Документирование является отличным способом самоанализа. Исчерпывающее документирование всегда требуется для аудиторского и инспектирую-

щего контроля. В отличие от инспекционных целей, для целей регистрации и экспертизы исчерпывающее документирование не требуется. В регистрационное досье (РД) включаются не все документы, составление которых предусмотрено Правилами надлежащих практик, называемых GxP.

Одним из главных положений Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС от 23 декабря 2014 года является плавный переход регистрации лекарственных средств от национальных требований к наднациональным требованиям ЕАЭС. Для решения данной задачи было принято Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» [4], которое станет обязательным для всех государств – членов ЕАЭС с 1 января 2021 года. До 31 декабря 2020 года зарегистрировать ЛП можно как по национальным требованиям, так и по правилам ЕАЭС. С 1 января 2021-го – только по законодательству ЕАЭС, но зарегистрированные ранее по национальным правилам будут обращаться до окончания действия регистрационного удостоверения (но не позднее 31 декабря 2025 года) на территории страны, по правилам которой они зарегистрированы. Соответственно, все РД на ЛП, которые зарегистрированы до 31 декабря 2020 года, должны быть приведены в соответствие с требованиями ЕАЭС до 31 декабря 2025 года. Предусмотрены две процедуры регистрации в рамках Европейского экономического союза для новых ЛП, которые не зарегистрированы в ЕАЭС. Одна из них – процедура взаимного признания, когда последовательно подается ЛП на регистрацию в несколько государств, сначала в референтное государство, а затем – в государства признания (по желанию можно зарегистрировать только в референтном государстве). Другая – децентрализованная процедура регистрации, когда идет одновременная подача РД на ЛП

в нескольких странах с выбором референтного государства.

Для лекарственных препаратов, которые зарегистрированы в государствах ЕАЭС по национальным требованиям, предусмотрена процедура приведения документов РД в соответствие с требованиями ЕАЭС, внесение изменений в РД и подтверждение регистрации. В связи с этим возникает ряд проблем, в том числе таких, как покупка или создание программного обеспечения XML для формирования электронного общего технического документа (эОТД, eCTD) [5, 6], повторное прохождение клинических и доклинических исследований, для решения которых возникает необходимость разработки и принятия организационно-управленческих решений как на уровне различных отделов (например, отдела регистрации), так и на уровне высшего руководства компании.

Для российских фармацевтических компаний усложняют данный переход регистрации новые нормативно-правовые акты, согласно которым будет осуществляться обращение лекарственных препаратов. Поиск несоответствий и различий между ЕАЭС и РФ занимает достаточное количество времени, ведь необходимо не только выявить отличия в правилах ЕАЭС, но и применить правила, устранить несоответствия в своей компании.

**Целью** настоящего исследования явился анализ документов регуляторных органов для разрешения проблем, которые могут возникнуть у ДРУ в процессе приведения РД на зарегистрированные ЛП в соответствие с правилами ЕАЭС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основным методом, используемым в данной исследовательской работе, является сравнительный анализ процедур регистрации между Российской Федерацией, Евразийским

экономическим союзом, а также Европейским союзом (ЕС). В процессе данного анализа были выявлены как основные отличия, так и определенные сходства в процедурах, что послужило отправной точкой в поиске проблем, которые могут возникнуть у производителей фармацевтических средств в процессе обязательной перерегистрации по требованиям ЕАЭС.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ДРУ необходимо провести работу до 31 декабря 2025 года по предоставлению РД в формате общего технического документа (ОТД) ЕАЭС в уполномоченные органы государств – членов ЕАЭС. При приведении документов в соответствие с требованиями Союза заявитель может одновременно внести изменения в регистрационное досье. Длительность данной процедуры составляет не более 100 календарных дней. Заявитель самостоятельно выбирает референтное государство, далее в государстве признания приводит регистрационное досье в соответствие по типу взаимного признания. Необходимые документы [4]: заявление на бумажном носителе и (или) в виде электронного документа по форме согласно приложению № 2; государственные пошлины в порядке, установленном в референтном государстве и государстве признания; РД (модули 1–3) в электронном виде. Модуль 1 предоставляется на бумажном носителе, в случае если препарат предназначен для обращения на территории государства-члена, в котором он был зарегистрирован, и модули 4–5 (без обязательного их приведения в соответствие с требованиями Союза к оформлению отчетов о доклинических исследованиях и клинических исследованиях). План управления рисками, основное досье (мастер-файл) производственной площадки (производственных площадок) и мастер-файл по фармаконадзору предоставляются также

в электронном виде. При проведении экспертизы регистрационного досье в рамках его приведения в соответствие с требованиями Союза переоценка соотношения «польза – риск» не проводится [4]. Исключение могут сделать лишь для тех случаев, если данный препарат в будущем будет заявлен на регистрацию по процедуре взаимного признания в государствах-членах, в которых он не был зарегистрирован до вступления Соглашения в силу, или до 31 декабря 2020 года после приведения его регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза.

Кроме значительных изменений в процедуре регистрации и проведении экспертизы качества, существенные изменения также коснулись структуры РД. Расширились требования к оформлению досье и к его содержанию. Содержание ОТД РФ и ЕАЭС значительно отличаются. Так, к примеру, административная часть досье ЕАЭС не относится к ОТД, в отличие от РФ. А также в ОТД РФ не входят содержание и введение в ОТД, обзоры и резюме по доклиническим и клиническим исследованиям. Отличия в процедурах регистрации ЛП в Российской Федерации, Европейском союзе и Евразийском экономическом союзе обусловлены тем, что Российская Федерация – это отдельное государство, которое имеет свои собственные уполномоченные органы, каждый из которых выполняет определенную роль в процессе регистрации. Что касается ЕС и ЕАЭС, то это союзы нескольких стран, поэтому процесс регистрации отличается в зависимости от выбранной процедуры. Таким образом, получается, что при децентрализованной процедуре или по процедуре взаимного признания как в ЕС, так и в ЕАЭС уполномоченным регистрационным органом служит национальное агентство (в ЕС) или уполномоченный орган государства-члена (в ЕАЭС). Кроме того, в ЕС существует централизованная процедура, в отличие от ЕАЭС. Продолжительность процедуры регистрации ЛП в РФ

составляет 160 рабочих дней. А в ЕС и ЕАЭС сроки регистрации сроки одинаковые и составляют при децентрализованной процедуре 210 рабочих дней, а при процедуре взаимного признания – 90 рабочих дней. При регистрации по правилам ЕАЭС и ЕС необходимо более тщательно относиться к пострегистрационным исследованиям лекарственного препарата, нежели в РФ, так как они не в каждом случае могут выдавать бессрочное удостоверение по истечении пятилетнего срока действия РУ.

Расширился круг субъектов обращения лекарственных средств, участвующих в осуществлении государственной регистрации. Субъектами обращения лекарственных средств, участвующими в осуществлении государственной регистрации в рамках ЕАЭС, являются: Евразийская экономическая комиссия; уполномоченные (регуляторные) органы государств – членов ЕАЭС, в том числе Министерство здравоохранения Российской Федерации; экспертные учреждения государств-членов, в частности ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России.

Формы заявлений на регистрацию между РФ и ЕАЭС также отличаются: у РФ форма едина вне зависимости от вида препарата, а у ЕАЭС форма содержит различные сведения в зависимости от вида препарата. В Российской Федерации заявление включает минимально необходимый объем сведений, позволяющих впоследствии сформировать регистрационное удостоверение и выпустить препарат в обращение, а в Евразийском экономическом союзе заявление содержит значительное количество дополнительных сведений административного характера, отвечающих за безопасность препарата при обращении во всех государствах-членах.

Так, например, по правилам ЕАЭС [4] на бумажном носителе предоставляется только модуль 1 (административная информация) регистрационного досье на лекарственный

препарат. Основное досье, модули 2–5, предоставляются только на электронном носителе в соответствии с требованиями [4] к структуре электронного досье, что для Российской Федерации является абсолютным новшеством, потому что в РФ досье подается полностью как в электронном виде, так и в бумажном [1]. Данный факт может стать провальным для заявителей, у которых есть только одна попытка исправить ошибки в рамках дополнительного запроса, тогда как в России число дополнительных запросов было неограниченным. А в процедуре ЕАЭС предусмотрен всего один запрос на этапе оценки полноты и достоверности (валидации) регистрационного досье на препарат и еще один дополнительный запрос – в процессе экспертизы. При всем этом заявитель ограничен сроком на предоставление ответа в 90 календарных дней. Если ответ не будет предоставлен или окажется неверным, на этапе валидации досье заявление будет отклонено в установленном порядке. Повторная подача РД в регуляторный орган законодательно не ограничена. При отказе в рассмотрении документов госпошлина сгорает, и в случае повторной подачи потребует повторная ее оплата.

Согласно [4], существует возможность подачи упрощенного РД для некоторых видов лекарственных препаратов. Для растительных и гомеопатических ЛС существует возможность подачи упрощенного вида досье. Также есть особые требования к препаратам с хорошо изученным медицинским применением [4].

Различия в структуре РД представлены на схеме. Согласно схеме, содержание ОТД РФ имеет 4 раздела, тогда как ОТД ЕС и ЕАЭС имеют по 5 модулей, которые схожи друг с другом содержанием и наименованием, потому что за основу структуры РД ЕАЭС была положена Директива 2001/83/ЕС [7]. В структуре ОТД Российской Федерации всего 4 раздела и 58 подразделов, тогда как

в ЕАЭС – 5 модулей, которые содержат в себе 91 подраздел, что требует основательного изучения состава досье по ЕАЭС для того, чтобы корректно дополнить ОТД недостающими документами для приведения препарата в соответствие с правилами Союза. Модуль 1 РД ЕАЭС схож с 1-м разделом досье РФ, но содержит больше пунктов. Значительные изменения связаны появлением нового модуля 2 «Резюме общего технического документа» в ЕАЭС, который включает краткую информацию по доклиническим и клиническим исследованиям, а также по качеству. Информация должна отражать обобщенные фактические данные модулей 3–5. Модуль 3 ОТД ЕАЭС схож со 2-м разделом досье РФ, но содержит большее количество документации. Модули 4–5 досье Союза включают результаты доклинических и клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения препарата человеком.

В Российской Федерации наличие доклинических и клинических исследований ЛП является обязательным при подаче РД [8].

Но для воспроизведенных ЛП (кроме биологических), которые находятся на рынке более двадцати лет, производитель вместо отчетов по доклиническим и клиническим исследованиям может прикладывать обзоры научных работ, а также опыт их пострегистрационного применения. Кроме того, при регистрации воспроизведенных ЛП допускается прикладывать вместо отчетов производителей лекарственных препаратов о доклинических исследованиях обзоры научных работ на основе референтного препарата, а вместо отчетов по клиническим исследованиям – исследования биоэквивалентности [1]. Но данный отчет не требуется прикладывать в соответствии со ст. 18 федерального закона №61-ФЗ [1] при соблюдении определенных условий.

В ЕАЭС при регистрации ЛП тоже необходимо проведение доклинических и клинических исследований. Так же как и в РФ, в ЕАЭС существует упрощенный вариант подачи комплекта документов по клинике, например, исследования биоэквивалентности не требуются для определенных лекарственных



**СХЕМА.** Структура регистрационного досье (ОТД, СТД) на лекарственный препарат в РФ, странах ЕАЭС и ЕС

препаратов [7]. Для остальных ЛП доклинические исследования должны соответствовать GLP (Good laboratories practice) ЕАЭС, а клинические исследования – GCP (Good clinical practice) ЕАЭС. Доклинические и клинические исследования ЛП, которые были проведены в государствах, не входящих в Союз, рассматриваются в процессе экспертизы препаратов, если данные исследования проведены и описаны в отчете о доклинических и клинических исследованиях в соответствии с требованиями GLP и GCP, а также требованиями ЕАЭС (или не ниже) [4]. В РД для гомеопатических препаратов модули 4 и 5 отсутствуют, а модули 1–3 необходимо прикладывать, но не в полном объеме.

Таким образом, в ходе анализа были выявлены следующие документы, необходимые для добавления в РД при его приведении в соответствие с правилами ЕАЭС.

### *Модуль 1. Административная информация*

- проект общей характеристики лекарственного препарата;
- письмо держателя мастер-файла на активную фармацевтическую субстанцию (АФС) с обязательством сообщать о любых изменениях как производителю препарата, так и уполномоченному органу государства-члена, прежде чем какие-либо существенные изменения будут внесены;
- GMP-сертификат, выданный по правилам ЕАЭС;
- письмо уполномоченного лица по качеству о соответствии условий производства заявленного на регистрацию лекарственного препарата требованиям Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС;
- сведения о претензиях в отношении качества ЛП за последние 3 года;
- согласие заявителя на проведение фармацевтической инспекции на соответствие требованиям Правил GMP ЕАЭС;
- копия досье производственной площадки;

- схема этапов производства с указанием всех производственных площадок, задействованных в процессе производства и контроля качества ЛП;
- краткие резюме о специалистах, которые подготовили резюме по качеству, доклиническим и клиническим данным;
- письмо о том, что ДРУ имеет квалифицированное лицо, ответственное за фармаконадзор на территории государства – члена ЕАЭС;
- план управления рисками на препарат в соответствии с требованиями Правил надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

### *Модуль 2. Резюме общего технического документа*

Семь подразделов, которые необходимо приложить в соответствии с Приложениями № 1 и № 5 [4], полностью отсутствуют в РФ.

### *Модуль 3. Качество*

- спецификации и их обоснования, относящиеся к препарату;
- резюме об испытаниях стабильности и заключение;
- программа пострегистрационных испытаний стабильности и обязательства относительно изучения стабильности;
- производственные помещения и оборудование;
- оценка безопасности относительно посторонних агентов;
- региональная информация;
- копии использованных литературных источников.

В данном модуле необходимо доработать следующие документы:

- описание фармацевтической разработки препарата.

### *Модуль 4. Отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях*

- копии литературных источников.

### Модуль 5. Отчеты о клинических исследованиях

- перечень всех клинических исследований в виде таблицы;
- отчеты о биофармацевтических исследованиях;
- отчеты о пострегистрационном опыте применения;
- индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов;
- копии литературных источников.

После приведения документов регистрационного досье в соответствие с требованиями ЕАЭС, если лекарственный препарат был зарегистрирован в трех государствах 5 лет и более, выдается бессрочное регистрационное удостоверение. Если же лекарственный препарат был зарегистрирован в трех государствах менее 5 лет, то выдается регистрационное удостоверение на 5 лет, а затем должна быть проведена процедура перерегистрации.

### ВЫВОДЫ

В связи с переходом рынка ЛП от национальных требований к наднациональным у ДРУ появляется возможность обращения ЛП на общем рынке ЕАЭС.

При приведении РД в соответствие с требованиями ЕАЭС держатель регистрационного удостоверения должен учитывать следующее:

1. Необходимость актуализации документации по требованиям ЕАЭС.
2. Отсутствие подачи РД на бумажном носителе, кроме 1-го модуля.
3. Возможность упрощенного РД на препарат при подаче его на регистрацию/перерегистрацию.
4. Возможность научного консультирования у уполномоченного органа государства – члена ЕАЭС.

5. Экспертиза по соотношению «польза – риск» при приведении РД в соответствие с требованиями ЕАЭС не требуется.

6. Возможность внесения изменений в РД перед подачей его в уполномоченный орган референтного государства.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ.
2. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (заключено в г. Москве 23.12.2014).
3. Цындымеев А.Г., Ягудина Р.И., Абдрашитова Г.Т., Крупнов П.А. Совершенствование системы регистрации лекарственных средств в Российской Федерации // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017, №2 (19), с. 284–287.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 14.06.2018) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd\\_21112016\\_78](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78) (доступ: 23.01.2020).
5. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Кошечкин К.А. Переход к электронной регистрации лекарственных средств для единого фармацевтического рынка Евразийского экономического союза // Ремедиум, 2017, №6, с. 42–46.
6. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30 июня 2017 г. №79 «О Требованиях к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения». URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01414223/clcd\\_04072017\\_79](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01414223/clcd_04072017_79) (доступ 23.01.2020).

7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use // Official Journal of the European Union. L. 311, 28.11.2001, p. 67.
8. Романов Б.К., Сакаева И.В., Бунятыян Н.Д., Васильев А.Н., Бондарев В.П. и др. Алгоритм оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов // Российский медицинский журнал. 2015, №21 (5), с. 43–47.

---

---

## BRINGING THE REGISTRATION DOSSIER FOR A MEDICINAL PRODUCT INTO COMPLIANCE WITH THE REQUIREMENTS OF THE EURASIAN ECONOMIC UNION

**A.A. Taube, A.Y. Levashova**

*St. Petersburg University of Chemistry and Pharmacy, Saint Petersburg, Russia*

*At the moment, the pharmaceutical market is gradually moving from the circulation of medicines according to national requirements to the common market of the Eurasian Economic Union (EAEU). All registration dossiers (RD) on the drugs must be brought into compliance with the requirements of the EAEU by 31 December 2025. The analysis of registration procedures and regulatory documents that explain the requirements for RD design and content allowed us to prepare recommendations for holders of registration certificates to bring the RD in line with the requirements of the EAEU. Documents were identified that are necessary for adding to the RD when it is brought into compliance with the rules of the EAEU In modules 1-5 of the CTD.*

**Keywords:** drug, medicine, registration, marketing authorization, Eurasian Economic Union, general pharmaceutical market, registration dossier, common technical document, holder of the registration certificate