

Проблема законоотворчества в регуляции обращения лекарственных средств в РФ.

Экспертиза выполнена в рамках проекта «Школа общественных экспертов здравоохранения» Общероссийской общественной организацией инвалидов-больных рассеянным склерозом

Эксперты:

Власов Ян Владимирович – председатель Общероссийская общественная организация инвалидов-больных рассеянным склерозом, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской генетики ГБОУ ВПО Самарский Государственный Медицинский Университет

Синеок Евгений Владимирович - доцент кафедры глазных болезней института последипломного образования (ИПО) СамГМУ

Общественные эксперты из регионов:

Степанов Игорь Олегович - Председатель Ярославской областной общественной организации инвалидов-больных рассеянным склерозом «Гефест»

Сугоняева Алла Владимировна, Дохнова Евгения Анатольевна, Краснолуцкий Николай Александрович, Чернышова Валентина Ивановна, Ковалева Раиса Григорьевна – Ростовская область

Цикорин Игорь Викторович - член региональной общественной организации «Общество инвалидов-больных рассеянным склерозом в Московской области»

Романовская Татьяна Викторовна, Винарская Алла Эдуардовна, Алексеенко Надежда Юрьевна, Мержиевская Елена Леонидовна, Борисенко Дмитрий Фёдорович, Буракова Вера Викторовна – Пермский край.

Аннотация: На современном этапе принятый Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» закрепил основные правила обращения лекарственных средств, их разработку, доклинические и клинические исследования, экспертизу, государственную регистрацию, стандартизацию, изготовление, хранение, перевозку, ввоз в Россию и вывоз из нее лекарственных средств (ЛС).

В целом, закон направлен на совершенствование сферы обращения ЛС с учетом приоритетов развития фармацевтической промышленности РФ.

Учитывая ряд поправок, сделанных в связи с выявленными отдельными недостатками в №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в мае 2012 г. Минздравом России был официально опубликован проект Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (далее Законопроект).

В данном законопроекте помимо прочих важных введений, таких как уточнения ряда понятий: биоаналоги, оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты; положения о более четком механизме государственной регистрации лекарственных препаратов (ЛП); в целом, сделан решающий шаг в отношении разрешения большого объема вопросов по применению биотехнологических ЛС.

Ключевые слова: биоаналогичные препараты, взаимозаменяемость, оригинальные лекарственные средства.

Введение

Обращение лекарственных средств на территории Российской Федерации в той или иной степени регулируют несколько десятков федеральных законов и более сотни постановлений Правительства РФ, а также множество нормативных правовых актов министерств и ведомств РФ и ряд других подзаконных актов и нормативных документов. Не отстают от федерального центра и органы законодательной и исполнительной власти субъектов Российской Федерации.

Обратившись к истории вопроса об обращении лекарственных средств, напомним, что в июне 1998 года был создан Федеральный закон N 86-ФЗ "О лекарственных средствах"(в ред. от 16 октября 2006 г.) который, на тот момент являлся основным нормативным правовым актом в

этой сфере. Основной задачей этого Закона указывается именно правовая основа деятельности субъектов обращения лекарственных средств.

На современном этапе Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» закрепил основные правила обращения лекарственных средств, их разработка, доклинические и клинические исследования, экспертизу, государственную регистрацию, стандартизацию, изготовление, хранение, перевозку, ввоз в Россию и вывоз из нее лекарственных средств (ЛС).

В целом, закон направлен на совершенствование сферы обращения ЛС с учетом приоритетов развития фармацевтической промышленности РФ.

Учитывая ряд поправок, сделанных в связи с выявленными отдельными недостатками в №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в мае 2012 г. Минздравом России был официально опубликован проект Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (далее Законопроект).

В данном законопроекте помимо прочих важных введений, таких как уточнения ряда понятий: лекарственные средства, оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты; положения о более четком механизме государственной регистрации лекарственных препаратов (ЛП); в целом, сделан решающий шаг в отношении разрешения большого объема вопросов по применению биотехнологических ЛС.

Однако, ряд нерешенных фундаментальных проблем, связанных, по мнению некоторых экспертов, с излишней регламентацией фармацевтического рынка и очевидные пробелы, которые не позволили удовлетворить реальные потребности населения, прежде всего социально незащищенных категорий в лекарствах, отсутствие основных понятий, касающихся биопрепаратов, «взаимозаменяемости», отсутствия также единых требований к подтверждению соответствия производства международной принятой системе контроля качества производства фармацевтической продукции (GMP) при регистрации ЛС, отсутствие специальных нормативно-правовых актов, регламентирующих процедуру обращения биоаналогичных ЛС в РФ, сделал очевидным, необходимость внесения в законопроект существенных поправок.

Учитывая, что данный документ затрагивает интересы не только различных государственных ведомств, но и профессиональных ассоциаций фармацевтического рынка, а также пациентских и врачебных сообществ, в 2014-15 гг. развернулась активная полемика между всеми участниками процесса.

Сообщества, заинтересованные во внесении ряда поправок в проект Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств».

Одной из заинтересованных в Законопроекте групп является Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM), которая была создана в 1994 году, представляет на территории Российской Федерации интересы ведущих международных фармацевтических компаний и в настоящее время объединяет 55 международных компаний, на долю которых приходится свыше 80% мирового фармацевтического производства и более 60% объема лекарственных средств, поставляемых на территорию Российской Федерации. Основными задачами ассоциации являются: информирование российского руководства о взглядах и сложившейся практике работы представителей международной фармацевтической промышленности; создание и поддержание благоприятных условий для коммерческой деятельности компаний-членов Ассоциации на территории РФ; установление и поддержание контактов с органами здравоохранения, правительственными структурами и деловыми кругами; сотрудничество и обмен информацией по вопросам здравоохранения с российским правительством, органами здравоохранения, российскими и международными научными и профессиональными организациями; организация правовой и другой необходимой поддержки по защите интересов и прав членов Ассоциации на территории Российской Федерации.

Еще одним из фармакологических сообществ, отстаивающих свое видение поправок к законопроекту «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных

средств» является Ассоциация Российских Фармацевтических Производителей (АРФП) была основана в 2002 году и объединяет ведущие российские фармпредприятия, на долю которых приходится более 80% лекарственных средств, выпускаемых в России, около 45% экспорта, более 75% отечественных лекарственных средств, приобретаемых за счет средств государственного бюджета. Ассоциации призвана содействовать повышению конкурентоспособности отечественной фармацевтической отрасли и способствовать интеграции отечественной фармацевтической промышленности в мировой рынок при сохранении и увеличении производственного и финансового потенциала предприятий отрасли; является членом Торгово-промышленной палаты РФ, активно сотрудничает с профильными федеральными государственными органами власти.

Одной из наиболее заинтересованных сторон в доработке современной версии ФЗ-61 является Всероссийский Союз пациентов (ВСП), который объединяет наиболее крупные российские пациентские общественные организации, обеспечивает их взаимодействие с ключевыми органами власти, был организован в 2009 году. Союз обеспечивает защиту прав пациентов при в условиях реформы здравоохранения. ВСП представляет интересы пациентской общественности более чем в 80 регионах России. ОООИБРС является членом ВСП и представляет интересы людей больных рассеянным склерозом РФ.

Наиболее часто встречающиеся поправки к ФЗ-61: единый взгляд и возникающие разногласия.

1. Дискуссия среди поправок в «понятийный аппарат».

Среди основных и часто встречающихся поправок к проекту Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», можно выделить дополнения, связанные с расширением и уточнением таких важных понятий как «иммунобиологический лекарственный препарат», «взаимозаменяемое лекарственное средство», «биоаналог (биоподобный ЛП)».

Так, по мнению АИРМ в термин «препарат сравнения» предлагается вернуть указание на то, что оно используется с целью оценки именно воспроизведенного ЛП и доработать его с учетом еще и «статуса» препарата сравнения для зарегистрированных ЛП, кроме того, в ст.4 п.12 также необходимо дополнить определением «референтный лекарственный препарат – оригинальный, зарегистрированный на территории Российской Федерации биологический лекарственный препарат, который должен использоваться в качестве препарата сравнения в ходе всех исследований, направленных на подтверждение сопоставимости в отношении качества, эффективности и безопасности на всех этапах разработки биоподобного ЛП.»

Большие споры в экспертной среде вызывает термин «инновационный лекарственный препарат». Так, в редакции Законопроекта «инновационный лекарственный препарат - лекарственный препарат, впервые разрешенный для применения, действующее вещество которого защищено патентом, подтвердивший свою безопасность, качество и эффективность при регистрации». С точки зрения, например, АИРМ необходимо исключить определение «инновационный лекарственный препарат» в данной редакции и вернуть определение «оригинальный лекарственный препарат» и использовать с соответствующей корректировкой ст.4, 7, 18, 13, 27.1, 26. Причем в предложенной редакции законопроекта основным отличием определения «инновационный препарат» является не противопоставление наиболее изученного с точки зрения эффективности, безопасности и качества препарата, зарегистрированного на основании международнопринятого формата (т.е. полной программы собственных доклинических и клинических данных), как основы для сравнения для всех в последующем регистрируемых воспроизведенных и биоподобных препаратов (в терминологии ВОЗ), а не

Редакция Законопроекта	Редакция АРФП и АИРМ	Комментарии
------------------------	----------------------	-------------

Ст.4 п.7 иммунобиологические лекарственные препараты - лекарственные препараты, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета либо диагностики наличия иммунитета или диагностики (выработки) специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на алергизирующие вещества. К иммунобиологическим лекарственным препаратам относятся вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены;	Ст.4 п.7 иммунологические лекарственные препараты - лекарственные препараты, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета либо диагностики наличия иммунитета или диагностики (выработки) специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на алергизирующие вещества. К иммунологическим лекарственным препаратам относятся вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены;	Использование термина «иммунологические лекарственные препараты» является более корректным, так как данные препараты могут быть не только биологического, но и другого происхождения.
Ст.4 п.12 Препарат сравнения – зарегистрированный разработчиком лекарственный препарат с доказанными на основании собственных данных доклинических и клинических исследований безопасностью, качеством и эффективностью и используемый для оценки биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности, безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата;	Дополнить: Препарат сравнения – зарегистрированный разработчиком в Российской Федерации лекарственный препарат с доказанными на основании собственных данных доклинических и клинических исследований безопасностью, качеством и эффективностью и используемый для оценки биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности, безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата;	

наличие патента исключительно на действующее вещество как предлагается Законопроектом, что делает отсылку к обязательной защите интеллектуальных прав на действующие вещество патентом некорректной. Кроме того, Законопроектом не предусмотрена процедура придания «инновационного» статуса при регистрации ЛП.

Таким образом предлагается формулировка «оригинальный лекарственный препарат – лекарственный препарат, содержащий впервые полученную фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которого

подтверждены результатами полной программы собственных доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, и используемый для оценки качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоподобного лекарственных препаратов».

Особого внимания заслуживает проблема биоаналоговых ЛП. В европейской практике особо подчеркивается отличие понятий «воспроизведенный лекарственный препарат» и «биосимиляр».

Согласно статистике за 2013г., доля воспроизведенных ЛС на российском фармацевтическом рынке составила 77% и лишь 23% приходится на оригинальные ЛС. По мнению Минздрава России, количество дженериков на отечественном рынке слишком большое, однако действующий закон не только крайне расплывчато определяет само понятие «воспроизведенные лекарственные препараты», но и не вводит критерии их взаимозаменяемости с оригинальными препаратами.

Подобная ситуация, по мнению специалистов ФАС, создает почву для неконкурентной борьбы на рынке ЛС, хотя главная проблема по их мнению заключается не в соотношении дженериков и оригинальных ЛП, а в конъюнктуре российского фармацевтического рынка, в том смысле, что фармпроизводители дженериков заинтересованы в обоснованном повышении цены на свою продукцию, что делает важным конкретизацию определения «воспроизведенное лекарственное средство» в готовящихся поправках.

Таким образом, разработчики законопроекта предлагают уточнить понятие воспроизведенного ЛП (ст.4 п.12) следующим образом: «Воспроизведенное лекарственное средство - лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства».

В АИРМ и ВСП представляют это определение как «воспроизведенный лекарственный препарат – лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и оригинальный лекарственный препарат, и биоэквивалентность которого с оригинальным лекарственным препаратом подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности или терапевтической эквивалентности, в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти», акцентируя внимание на признании воспроизведенного ЛП и оригинального ЛП биоэквивалентными на основании клинических исследований.

2. Наиболее сложным является обсуждение поправок в части «биосимиляров».

В законопроекте действует определение «биологические лекарственные препараты — лекарственные препараты, действующим веществом которых является фармацевтическая субстанция, произведенная или выделенная из биологического источника, и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов. К биологическим лекарственным препаратам относятся иммунобиологические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из крови и плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови), биотехнологические лекарственные препараты, генотерапевтические и соматотерапевтические лекарственные препараты».

Несмотря на то, что в Российской Федерации на современном этапе вопросы обращения биотехнологических лекарственных препаратов подняты на государственный уровень, в Федеральном законе от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» отсутствуют прямые нормы, регламентирующие обращение биологически аналогичных лекарственных препаратов, в то же время в части 1 статьи 14 Федерального закона декларируется необходимость соблюдения «объективности, всесторонности и полноты исследований, проводимых с использованием современных достижений науки и техники».

Впервые понятие «подобный биологический лекарственный продукт» или «биологически аналогичный» было введено в Директиве ЕС 2003г., в которой указано, что биоаналогичные ЛП

следует отличать от традиционных воспроизведенных ЛП (дженерики), действующим веществом которых являются небольшие полученные путем химического синтеза молекулы.

Несмотря на то, что в Законопроекте проводится такое разделение в теоретическом плане, оно никак не подкрепляется различием подходов при практическом применении. Как для биологических ЛП, так и для биоаналогов, в целом, не определены конкретные процедуры, которые могли бы обеспечить соответствующие качество и безопасность. Необходимо создание нормативных актов, которые бы отдельно регулировали стандарты проведения клинических испытаний «биоаналоговых» (биоподобных) препаратов. Важное значение здесь имеет надлежащая производственная практика, учитывая, что нарушение технологического процесса в ситуации с биологическими ЛП может повлиять на лекарства в гораздо большей степени, чем при химическом синтезировании.

При этом налицо трудности перевода терминов. Например, некоторые авторы перевода документов Евросоюза на русский язык, в частности слова «биосимиляр», используют версию «биоаналог», что предполагает в смысловой части некую «аналогичность» лекарственных препаратов, сделанных из биологического сырья. В иных же случаях используется переведенный термин «биоподобный», что говорит о меньшей «похожести» между собой оригинального и «биоподобного» ЛП, утверждая, что эти ЛП скорее «подобны» нежели «аналогичны». В настоящее время еще окончательно не решено какой термин будет звучать в поправках и предлагается использовать «биоаналоги», указывая в скобках «биоподобные».

В редакции Законопроекта понятие «биоаналог» выглядит так: «биоаналоговый лекарственный препарат (биоаналог) — биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам безопасности, качества и эффективности с инновационным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме».

Эксперты АИРМ считают, что подобное определение «биоподобных» ЛП (в тексте Законопроекта — «биоаналог») не гармонизировано с международными нормами и рекомендациями ВОЗ. По мнению иностранных фармпроизводителей в основе регулирования данной группы препаратов лежит «концепция биоподобия», которая отражена в легальном определении данной группы препаратов (подобный биологический препарат (биоподобный, биосимиляр), подобный биотерапевтический препарат) в правилах ЕС и руководствах ВОЗ. Многие считают необходимым использование термина «биоподобный лекарственный препарат» вместо термина «биоаналог» для того, чтобы подчеркнуть принцип подобия, а не аналогичности этих препаратов, что может быть принципиально важным с точки зрения развития всей регуляторной практики в данном направлении.

В качестве примера можно привести мировую регуляторную практику, лидером которой в области нормативно-правовой базы по обращению бианалогичных ЛП, полученных биотехнологическим путем, является Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency - ЕМА). Так, в период с 2000 года ЕМА разработало ряд законодательных документов, регулирующих применение биоаналогичных препаратов, полученных биотехнологическим путем, в том числе Директиву 2003/63 /ЕС, дополнившую Европейский фармацевтический кодекс 2001/83/ЕС/. Представляется важным тот факт, что в регуляторных Директивах ЕМА биологически аналогичные ЛП не являются «идентичной копией» оригинальных биотехнологических препаратов, требования к их регистрации должны включать полный пакет документов: характеристику свойств и состава препарата, производственного процесса, методов контроля качества и результаты доклинических и клинических исследований. (Кроме того, применение биосимиляров дополнительно регулируется специальными законодательными актами Евросоюза, а также национальными законами. Есть отдельные руководства для определенных видов биопрепаратов: моноклональные антитела, протеины и т.д.).

Общероссийская общественная организация инвалидов-больных рассеянным склерозом (ОООИБРС) также считает необходимым уточнить понятия: «биологическое лекарственное средство» и «биоаналог» в ст.4 - основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе - и предлагает следующую редакцию: «биологическое лекарственное средство —

лекарственное средство биологического происхождения; биоаналог - воспроизведенное биологическое лекарственное средство - лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное биологическое лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального биологического лекарственного средства».

Одной из важнейших поправок ОООИБРС считает принятие термина «орфанный препарат» в редакции «орфанный препарат – лекарственный препарат, разработанный для лечения редких (орфанных) заболеваний». ФАС России имеет сходные предложения: «орфанными должны признаваться лекарства, предназначенные для любого вида лечения орфанных заболеваний», что имеет прямое отношение к установлению особого порядка их государственной регистрации (ст.14 ч.2).

По мнению же экспертов АИРМ орфанными должны признаваться лекарства, предназначенные для любого вида лечения орфанных заболеваний, поскольку в дальнейшем предлагается установить особый порядок их государственной регистрации, а также лекарственные препараты, предназначенные для диагностики, профилактики или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний». Кроме того, специалисты АИРМ считают, что орфанные препараты должны применяться не только для лечения заболевания, а также для профилактики и диагностики.

3. Термин «взаимозаменяемость» является наиболее обсуждаемой частью поправок в ФЗ-61.

На сегодняшний момент, Минздрав РФ впервые ввел в правовое поле обращения лекарств понятие их «взаимозаменяемости», который представлен в редакции Законопроекта следующим образом: «взаимозаменяемые лекарственные препараты — лекарственные препараты, которые могут быть сравнимы по их терапевтической эквивалентности или биоэквивалентности, качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме, дозировке, способу введения и условиям производства с препаратом сравнения».

В поправках от ОООИБРС также присутствуют эти понятия: «взаимозаменяемое лекарственное средство - это лекарственное средство, которое является терапевтически эквивалентным, в том числе фармацевтически эквивалентным и биологически эквивалентным, при сопоставлении с препаратом сравнения и на который препарат сравнения можно заменить в клинической практике; терапевтически эквивалентные лекарственные средства - это лекарственные средства, которые разрешены к применению как эффективные и безопасные, фармацевтически эквивалентные и биологически эквивалентные между собой, обладающие одинаковым терапевтическим эффектом и произведенные в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики; фармацевтически эквивалентные лекарственные средства – это лекарственные средства, которые содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой дозировке (или концентрации), в одинаковой лекарственной форме, предназначенные для одного пути введения; биологически эквивалентные лекарственные средства – это лекарственные средства, чья биологическая эквивалентность установлена путем сравнительного клинического исследования при сопоставлении с препаратом сравнения». По мнению экспертов ОООИБРС «взаимозаменяемость» вытекает из терапевтической эквивалентности и связана с присущими препарату характеристиками.

Известно, что государственный орган управления здравоохранением МЗ РФ ставит задачу внедрить, а фактически уже внедрил программу замены ЛП на основе взаимозаменяемости. Термин «замена» здесь означает «автоматическую замену» на уровне отпуска препарата. Однако, оригинальный препарат и его биоаналоги не являются взаимозаменяемыми, так как для доказательства их терапевтической эквивалентности нельзя опереться на биоэквивалентность, а активное вещество у двух препаратов аналогично, но не идентично. В любом случае, необходимо

отметить, что автоматическая замена на уровне отпуска ЛП, без уведомления врача или без его согласия, недопустима, в противном случае встанет вопрос о безопасности ЛП для пациента.

Эксперты ФАС России представители отечественной фарминдустрии в вопросе о взаимозаменяемых химических ЛП и биоаналогов, уверены, определение должно быть основано на нормах европейского законодательства. Формулировка взаимозаменяемости перегружена требованиями, не имеющими значения для целей взаимозаменяемости. По мнению ведомства обсуждаемое в рамках внесения поправок в Законопроект понятие «взаимозаменяемый лекарственный препарат» вводится в целях создания условий для снижения цен на ЛП и выглядит следующим образом: «взаимозаменяемый лекарственный препарат – лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью в отношении оригинального лекарственного препарата, применяемый по одним и тем же зарегистрированным показаниям, имеющий одинаковый качественный и количественный состав действующих веществ, а также лекарственную форму, дозировку и способ введения, и произведенный в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, и замена которого пациенту в клинической практике может быть произведена без риска для его здоровья». При этом не вызывает сомнений, что существует фактор субъективности в положении о терапевтической эквивалентности, являющейся порой труднопредсказуемой и довольно часто опирающейся только на мнение эксперта.

Развитие положений, касающихся аналогичных и воспроизведенных ЛС, не имело бы смысла на практике без введения критерия взаимозаменяемости ЛП. В соответствии со ст.4 п.124 Законопроектом выделяются следующие признаки взаимозаменяемости:

- 1) терапевтическая биоэквивалентность;
- 2) качественный и количественный состав;
- 3) дозировка;
- 4) способ введения;
- 5) условия производства;

6) готовность медицинского (фармацевтического) работника заменить один лекарственный препарат другим при назначении, реализации или отпуске.

При анализе этих критериев наибольшие вопросы вызывает качественный и количественный состав ЛП: т.е. если для препаратов химического синтеза проведение соответствующего анализа для сравнения составов вполне осуществимо, то для биопрепаратов воспроизведение одинакового набора клеток невозможно.

После выяснения позиций Минздрав и ФАС России по пункту разногласий, касающиеся взаимозаменяемости лекарственных средств, ведомства выработали общую позицию: предлагается дополнить предложенный термин, исходя из уже отработанных международных подходов к данному вопросу, а именно определений ВОЗ и FDA и дополнить критерием обязательности соответствия производственным стандартам (GMP) и идентичности показаний, а также иным предложенным в определении характеристикам. При этом в ФАС ссылаются на ВОЗ, согласно определению которого, взаимозаменяемый лекарственный препарат – это препарат, являющийся терапевтически эквивалентным при сопоставлении с референтным препаратом и на который референтный препарат можно заменить в клинической практике.

Предложения ФАС России по взаимозаменяемости поддержали и в АРФН. Так, предложенная законопроектом в новой статье 27¹ Законопроекта процедура признания взаимозаменяемости лекарственных препаратов путем проведения дополнительных исследований лекарственных препаратов комиссией экспертов и последующего размещения сравнительной таблицы в государственном реестре лекарственных средств не может быть эффективной и не будет являться удобной для потребителей и госзаказчиков. Сведения о взаимозаменяемости должны содержаться в государственном реестре лекарственных средств и устанавливаться в процессе государственной регистрации лекарственных препаратов, что рациональнее, чем отдельный перечень, существующий в отрыве от реестра ЛС.

4. Законодательное регулирование процесса регистрации ЛС

Одной из основных трудностей, с которыми сталкиваются производители воспроизведенных ЛС можно выделить именно процедуру регистрации дженериков, для решения которой и появилась процедура ускоренной регистрации ЛП.

Для регистрации воспроизведенных и орфанных ЛП законом в новой редакции вводится упрощенная процедура. Она исключает этическую экспертизу при регистрации (ч.2 ст.14), а так же предполагает ускоренную процедуру экспертизы (ч.1 ст.26) для некоторых ЛП.

ВСП считает необходимым уточнить в ст.26, что упрощенная процедура регистрации может быть применена для «орфанных» ЛП, т.к. такое дополнение сократит время появления на отечественном фармацевтическом рынке новейших ЛП, что особенно важно для людей, страдающих редкими заболеваниями.

Действующая редакция	Предлагаемая редакция
Статья 26. Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств 1. Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств в целях государственной регистрации лекарственных препаратов применяется в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов. При проведении такой процедуры представляются информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения или результаты исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения. 2. Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств не применяется в отношении иммунобиологических лекарственных препаратов, препаратов инсулина и лекарственных препаратов, впервые регистрируемых в Российской Федерации	Статья 26. Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств 1. Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств в целях государственной регистрации лекарственных препаратов применяется в отношении воспроизведенных и орфанных лекарственных препаратов . При проведении такой процедуры представляются информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения или результаты исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения. 2. Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств не применяется в отношении биоаналогов, иммунобиологических лекарственных препаратов, препаратов инсулина и лекарственных препаратов, впервые регистрируемых в Российской Федерации

В ЕС и США существует единое мнение о том, что ускоренная регистрация неприменима к биологическим лекарственным препаратам. Аналогичную позицию занимает ООИБРС, который отстаивает позицию невозможности ускоренной процедуры экспертизы ЛС в отношении биоаналогов и придерживаются точки зрения, что критерий стоимости ЛП не может соблюдаться в ущерб эффективности и качеству.

Иной точки зрения придерживаются эксперты ФАС и Минэкономразвития РФ, чья позиция заключается в сокращении расходов на не только взаимозаменяемые ЛП, но и на биоаналоги, ввиду высокой стоимости исследований, сопоставимой со стоимостью исследования оригинальных препаратов. Так ФАС России считают важным признание взаимозаменяемости ЛП биологического происхождения, что является необходимым для развития отечественной фармпромышленности с целью обеспечения населения доступными по стоимости лекарствами. Авторы поправок уточняют, что взаимозаменяемость уже обращающихся на рынке препаратов устанавливается на основании заявления. Таким образом, считают эксперты ФАС фактически закрепляется «презумпция невзаимозаменяемости» лекарственных препаратов, зарегистрированных до вступления законопроекта в силу, ставя тем самым под сомнение всю систему государственной регистрации, что по мнению специалистов является дискриминацией тех препаратов, которые прошли все необходимые по действующему закону процедуры, но не смогут попасть в госзаказ из-за изменившихся правил. Результатом это является тот факт, что в закупки попадут в основном оригинальные дорогостоящие препараты, что скажется и на без того сократившемся бюджете.

Нерациональным с точки зрения лекобеспечения населения является и предлагаемое представителями исполнительной власти регулирование режима data exclusivity (эксклюзивности данных) — принятой в ВТО системы защиты интеллектуальной собственности в отношении оригинальных лекарственных средств. В последней редакции предлагается затребовать при регистрации дженерика согласие производителя оригинального ЛС на использование результатов клинических и доклинических исследований, если с момента регистрации оригинального лекарственного средства прошло менее 6 лет. Целесообразным видится использование мирового опыта и разделить шестилетний срок на два периода: 4 года действия режима data exclusivity и 2 года marketing exclusivity, в течение которых дженериковая компания готовит препарат к выводу на рынок, проходя процедуру регистрации, но до истечения которого воспроизведенное ЛС не может быть выпущено на рынок. Министерство здравоохранения РФ предлагает не разбивать период data exclusivity, что существенно замедлит выход дженерика на рынок на 2-3 года: это сказывается на интересах не только дженериковых компаний, но и пациентов, ожидающих доступные лекарства.

Законодательной основой регулирования обращения биосимиляров в странах ЕС являются «Код Сообщества по регулированию медицинских продуктов», «Приложение 1 (2003/63) к Директиве 2001/83» и «Руководство по регистрации биоаналогов». Руководство по подобным биологическим лекарственным продуктам (2005г.), в которых сформулирована концепция биоаналогов содержит основные общие положения по регулированию обращения ЛП. Позднее были выпущены отдельные руководства, содержащие требования к проведению доклинических и клинических исследований биоаналогов (2006г.), анализу качества (2006г.), оценке иммуногенности (2007г.), как одной из наиболее серьезных проблем связанных с безопасностью биоаналогичных ЛП. В последнее время приняты требования к исследованиям и регистрации биоаналогов. В регуляторных директивах ЕМА указано, что биологически аналогичные ЛП не являются «идентичной копией» оригинальных биотехнологических ЛП, и требования к их регистрации должны включать полный пакет документов: характеристику свойств и состава препарата, производственного процесса, методов контроля качества и результаты доклинических и клинических исследований.

В рассматриваемом законопроекте имеется статья 29, регулирующая процедуру подтверждения государственной регистрации ЛП. В часть 4 предполагается внесение дополнения в соответствии с которым в случае необходимости уполномоченный федеральный орган исполнительной власти направляет заявителю запрос о предоставлении дополнительных документов и (или) данных, которые заявитель обязан предоставить в течении 30 дней. По мнению ФАС России, указанное дополнение, как и сама статья 29 в целом, является избыточным административным барьером, так же предоставляет уполномоченному органу возможность злоупотребления своим правом.

Отечественные фармпроизводители предлагают изменения в части 12 указанной статьи, в соответствии с которой «в период проведения процедуры подтверждения государственной регистрации ЛП запрещаются его производство и ввоз на территорию Российской Федерации». В АРФП считают этот пункт противоречащим п.1 ст.13 Федерального закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», в соответствии с которым ЛП вводятся в гражданский оборот на территории РФ, если они зарегистрированы соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, а так же ч.9 ст.30 и ч.8 ст.31. По мнению АРФП реализация п.12 ст.29 приведет к вынужденной остановке производства и оставит пациентов без препаратов, в отношении которых проводится процедура подтверждения государственной регистрации ЛП. ФАС и АРФП считают, что Законопроект на данный момент не решает проблем при осуществлении государственной регистрации ЛП, а ряд его положений, напротив, создаст еще больше препятствий развитию фармацевтического рынка в РФ.

5. Новая редакция ФЗ-61 утверждена.

Итоговый Законопроект «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» был принят в декабре 2014 года депутатами Государственной Думы РФ измененный более 70 поправками.

Если рассматривать изменение «понятийного» аппарата данного Законопроекта, то здесь вошли такие определения как фармацевтическая субстанция, иммунобиологический лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, референтный лекарственный препарат, взаимозаменяемый лекарственный препарат и др.

Причем, в ст. 4 пункт 7 изложен в следующей редакции: "7) иммунобиологические лекарственные препараты - лекарственные препараты, предназначенные для формирования активного или пассивного иммунитета либо диагностики наличия иммунитета или диагностики специфического приобретенного изменения иммунологического ответа на алергизирующие вещества. К иммунобиологическим лекарственным препаратам относятся вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены;".

Очевидно, что данное определение осталось в старой редакции, и мнения экспертов иностранных и отечественных фармацевтических компаний учтены не были.

Стоит отметить замену термина «инновационный препарат» на «референтный препарат», при этом, ст. 4 пункт 11 изложен в следующей редакции: "11) референтный лекарственный препарат - лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 статьи 18 настоящего Федерального закона, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата". При этом термин «референтный препарат» используется в значении препарата сравнения, что в большей степени соответствует рекомендациям специалистов AIPM.

В последней версии Законопроекта в ст.4 п.12 термин «воспроизведенный лекарственный препарат» уточнен и рассматривается как лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями;". Все это приближает данную формулировку к определению, которое дают представители пациентского сообщества и иностранные фармпроизводители с учетом рекомендаций ФАС.

К одной из важнейших поправок, по мнению экспертов ООИБРС отнесены уточнение и дополнение понятия «орфанный препарат», однако в новой редакции его определение больше удовлетворяет мнению иностранных фармпроизводителей, за исключением их рекомендации относительно профилактики редких (орфанных) заболеваний.

Особо следует отметить сужение круга лекарственных препаратов, которые относятся к орфанным. Так, итоговым текстом Законопроекта предлагается считать орфанными препаратами только те, которые предназначены для патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) орфанных заболеваний. В то же время, например, специалисты ФАС России считают, что орфанными должны признаваться лекарства, предназначенные для любого вида лечения орфанных заболеваний, поскольку в дальнейшем предлагается установить особый порядок их государственной регистрации.

Интересно, что в отношении орфанных лекарственных препаратов, а также первых трех лекарственных препаратов, регистрируемых в России в качестве воспроизведенных, и лекарственных препаратов, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними лицами, законопроектом предусматривается проведение ускоренной процедуры экспертизы лекарственных средств (ст. 26). В то же время отметим еще одно изменение в ст.26 в п.2, где фиксируется невозможность ускоренной процедуры биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов, референтных лекарственных препаратов (за исключением орфанных лекарственных препаратов); новых комбинаций зарегистрированных ранее лекарственных препаратов и лекарственных препаратов, зарегистрированных ранее.

Так же обращает на себя внимание тот факт, что по предложению ФАС России во избежание дополнительного административного барьера для заявителя при подтверждении государственной регистрации ЛП из ст.29 ч.4 было убрано дополнение, касающееся направления запроса заявителю о предоставлении дополнительных документов и (или) данных, которые заявитель был обязан предоставить в течении 30 дней.

Кроме того, ст. 29 и 34 Законопроекта дополнились положениями, устанавливающими основания для отказа в подтверждении государственной регистрации лекарственного препарата и основания для отказа во включении фармацевтической субстанции в государственный реестр лекарственных средств.

Изменения претерпело и понятие «биоаналога». Так пункт 12.2 в последней трактовке звучит следующим образом: «биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) - биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющий идентичный способ введения». Можно заключить, что по мнению авторов законопроекта данный термин в новой редакции документа переведен более адекватно смыслу слова «биосимилляр» и подчеркивает принцип биоподобия, что более гармонично соотносится с международными нормами и рекомендациями ВОЗ. Кроме того, добавлена идентичность способа введения ЛП.

В целях гармонизации с международным законодательством, в том числе государств – членов Евразийского Экономического Союза, законопроектом так же уточняется ряд понятий, таких как: фармацевтическая субстанция, воспроизведенное лекарственное средство, разработчик лекарственного препарата, гомеопатический лекарственный препарат, исследование биоэквивалентности лекарственного препарата.

В последних поправках документа предлагается определять «взаимозаменяемость» ЛП в процессе государственной регистрации при экспертизе препаратов (при этом сравнение параметров уполномочена проводить комиссия экспертов экспертного учреждения МЗ РФ). Данное положение критикуется различными авторами в связи с тем, что законопроект связывает процессы государственной регистрации и определения взаимозаменяемости, а также вводит основание для отмены государственной регистрации в случае «неподтверждения взаимозаменяемости».

Подобный подход противоречит международной практике, в которой для определения «взаимозаменяемости» существует отдельная процедура, не влияющая на государственную регистрацию.

Определение «взаимозаменяемый лекарственный препарат» звучит в документе как лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий

эквивалентные ему качественный состав и количественный действующих веществ, вспомогательных веществ, идентичную лекарственную форму и аналогичный «способ введения». Разработанные критерии взаимозаменяемости остались те же, что хорошо подходит для обезличенной процедуры государственных закупок препаратов.

Обращает на себя тот факт, что новой редакцией закона вводится новая опция – процедура мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации – фармаконадзор. Мониторинг проводится в целях выявления, оценки и предотвращения нежелательных последствий применения лекарственных препаратов. При выявлении же наличия негативных факторов при применении того или иного лекарственного препарата, будет решаться вопрос о приостановлении его применения.

По стандартам GMP, однако, не было принято каких-либо существенных изменений: из рабочей версии документа исчезла статья о государственном инспекторате, который в прошлой редакции наделялся правом оценивать соответствие производства стандартам надлежащих практик и контроля качества ЛС, то есть – отечественным правилам GMP. Согласно новой редакции проекта поправок полномочия контролера фармпроизводств, получает Росздравнадзор, который помимо Минпромторга обязан следить за каждым участком обращения ЛС – от доклинического этапа вплоть до потребителя. Полученная конструкция отдаленно напоминает FDA США или европейскую ЕМА, в необходимости создания которого уверены все участники фармрынка России (наиболее активную позицию по данному вопросу занимает ФАС).

Федеральный Закон Российской Федерации «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" №61-ФЗ» от 12.04.2010, принятый Государственной Думой РФ 09.12.2014 является более качественным нормативно-правовым актом, чем его предшествующая версия. Новая редакция ФЗ-61 значительно улучшила состояние глоссария, расшифровала важнейшие для оборота ЛС определения, сформулировала условия взаимозаменяемости, зафиксировала критерии ценообразования и заложила основу для развития высоко эффективной системы контроля за обращением ЛС. Однако все же данная редакция ФЗ-61 вероятнее всего не является последней.

Выводы:

1. На современном этапе подготовки текста Законопроекта основным результатом является вариант, преследующий цель создания единого со странами Евросоюза правового поля.
2. Вхождение РФ в ВТО предполагает в дальнейшем гармонизацию норм, принятых в Законопроекте, в чем заинтересована Ассоциация иностранных фармпроизводителей АИРМ.
3. Пациентское сообщество России считает, что при максимальном приближении Законопроекта к нормам ЕС на российском фармрынке высока вероятность появления доступных ЛПП высокого качества.
4. В быстром импортозамещении и выводе на российский фармрынок ЛПП по ускоренной схеме регистрации заинтересованы отечественные фармпроизводители (АРФП). Также политику импортозамещения в современных экономических условиях поддерживает ФАС России.
5. Процесс обсуждения поправок в Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» окончен, новая версия ФЗ-61 принята. Однако на сколько эффективно будет работать новый текст Закона можно будет сказать по прошествии минимум одного года его использования.

Список литературы.

1. Власов Я.В. Проблема биоаналогов в России и пациентское сообщество. // Журнал Управление здравоохранением. - №1/2012 (32), 2012. – С. 77-92.

2. Власов Я.В., Чураков М.В. Анализ деятельности общественных советов по защите прав пациентов при территориальных органах Росздравнадзора в 2013 г. // Рецензируемый научно-практический журнал для специалистов в области здравоохранения и фармдеятельности Вестник Росздравнадзора, №3, 2014. – С.64-71.
3. Федеральный Закон Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан РФ» №323-ФЗ от 21.11.2011. – 2011. – ГД – 28 с.
4. Федеральный Закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010. – 2010. – ГД – 48 с.
5. Федеральный Закон Российской Федерации «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств" №61-ФЗ» от 12.04.2010, принят Государственной Думой РФ 09.12.2014 (<http://www.gazeta-unp.ru/npd/document/view?d=420241318&m=99>).