

Олефир Ю.В., Кошечкин К.А., Романов Б.К.

ОЦЕНКА ФАКТИЧЕСКИХ СРОКОВ РЕГИСТРАЦИОННОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗА 2011-2018 ГОДЫ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 103051, г. Москва

♦ Ключевым вопросом при обсуждении возможности поступления на фармацевтический рынок Российской Федерации являются аспекты прохождения государственной регистрационной экспертизы. Оценка сроков ее проведения позволяет говорить о изменении эффективности работы всей системы регулирования обращения лекарственных средств. Установлено снижение суммарного фактического срока от поступления первого заявления о регистрации лекарственного препарата до получения положительного заключения с 340 до 311 календарных дней в среднем. При этом количество отрицательных заключений снизилось с 52% до 7%. На основе полученных данных сделан вывод о существовании общей тенденции к ускорению выхода новых лекарственных препаратов на рынок.

Ключевые слова: регистрация лекарственных препаратов; экспертиза лекарственных препаратов; системы управления регуляторной информацией; информатизация фармации; цифровая фармацевтика.

Для цитирования: Олефир Ю.В., Кошечкин К.А., Романов Б.К. Оценка фактических сроков регистрационной экспертизы лекарственных препаратов за 2011-2018 годы. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(6): 306-309.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-306-309>

Для корреспонденции: Кошечкин Константин Александрович, канд. фармацевтических наук, начальник управления информатизации ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 103051, г. Москва, E-mail: koshechkin@expmed.ru

Olefir Yu.V., Koshechkin K.A., Romanov B.K.

ASSESSMENT OF ACTUAL TERMS OF REGISTRATION EXAMINATION OF MEDICINES FOR 2011-2018

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 127051, Moscow, Russian Federation

♦ The key issue in discussing the possibility of entering the pharmaceutical market of the Russian Federation are aspects of the fulfillment of state registration expertise procedures. Estimation of the timing of its implementation suggests a change in the efficiency of the entire system for regulating the circulation of medicines. A reduction in the total actual period from the receipt of the first application for registration of a drug to the receipt of a positive opinion from 340 to 311 calendar days on average was established. At the same time, the number of negative opinions decreased from 52% to 7%. On the basis of the obtained data, it was concluded that there is a general tendency to accelerate the release of new drugs to the market.

Keywords: medicines market authorization; medicines expertise; regulatory information management systems; pharmacy informatization; digital pharmaceuticals.

For citation: Olefir Yu.V., Koshechkin K.A., Romanov B.K. Assessment of actual terms of registration examination of medicines for 2011-2018. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(6): 306-309. (in Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-6-306-309>

For correspondence: Konstantin A. Koshechkin, candidate of biological sciences, Head of Informatization department «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» 127051, Moscow, Russian Federation, E-mail: koshechkin@expmed.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.09.18

Accepted 25.09.18

Одним из приоритетных направлений развития Российской Федерации обозначено совершенствование системы здравоохранения [1]. Для формирования плана необходимых мероприятий формируется «Стратегия развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 года» [2]. В проекте указывается на необходимость развития отечественного производства лекарственных препаратов. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на 2013-2020 годы» предполагает локализацию производства жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [3]. Совершенствование лекарственного обеспечения является одним из ключевых факторов повышения качества оказания медицинских услуг. В свою очередь, для поступления в обращение наиболее современных и эффективных лекарственных препаратов требуется не только их производство, но и максимально быстрое проведение регистрационной экспертизы с целью определения соотношения параметров качество, польза и риск. Для этого в первую очередь разработчиком лекарственного препарата в мак-

симально быстрые сроки должно быть сформировано регистрационное досье. Например, с использованием системы управления регуляторной информацией (англ. Regulatory Information Management System, сокр. RIMS). Во вторых влияние на сроки попадания новых препаратов на рынок оказывает собственно процедура регистрационной экспертизы.

Требования к максимальному сроку проведения экспертизы приведены в статье 23 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [4] (далее – Закон 61-ФЗ) и составляют 110 рабочих дней. Также, Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ внесены изменения в Закон 61-ФЗ для ускоренной процедуры экспертизы ЛП (ст. 26 61-ФЗ), а именно установил необходимость ее применения для орфанных, первых трех воспроизведенных и ЛП применяемых в педиатрии, которая составляет 60 рабочих дней. При проведении регистрационной экспертизы ЛП нарушение сроков установленных 61-ФЗ не допускается. Однако необходимо отметить, что фактический срок от момента подачи заявления на ре-

гистрацию до завершения экспертизы может превышать установленные законом сроки в связи с приостановкой экспертизы в случае недостаточности представленных документов досье и задержками при предоставлении образцов ЛП для проведения оценки.

Согласно положения статьи 16 Закона 61-ФЗ в случае недостаточности представленных эксперту материалов для дачи заключения эксперт ставит вопрос о представлении ему необходимых материалов перед руководителем экспертного учреждения, который обращается с соответствующим запросом в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, выдавший задание на проведение экспертизы ЛП. Ответ на запрос заявитель должен предоставить в срок, не превышающий 90 рабочих дней. Оценка сроков предоставления ответов на запросы показала, что менее 10 рабочих дней ответ предоставляют только в 9% случаев, в большинстве случаев формирование ответа занимает от 10 до 30 рабочих дней (46%). В 25% случаев формирование ответа занимает 30-60 рабочих дней, а также высока доля ответов приходящих ближе к концу отведенного периода, позднее 60 рабочих дней – 20% ответов на запросы.

Практически в половине случаев срок проведения экспертизы увеличивается в 1,5-2 раза по причине длительных сроков ответа на запросы. Можно выделить две основные причины высокой длительности ответов на запросы. Во-первых это низкая скорость коммуникации. В Законе 61-ФЗ определена процедура направления запросов заявителю от федерального органа исполнительной власти в течение пяти рабочих дней со дня поступления запроса от экспертного учреждения. Данный запрос может быть направлен по почте заказным письмом и считается полученным по истечении 6 дней с даты направления заказного письма. При этом бумажное отправление может не быть получено фактически адресатом по причинам смены или указания некорректного адреса, а также иным причинам связанным с человеческим фактором неотъемлемо сопровождающим ведение документооборота в бумажной форме. Скорость получения запросов, их учета и обработки на стороне заявителя может быть значительно повышена за счет внедрения системы электронного документооборота и применения электронных систем, в частности систем управления регуляторной информацией на стороне заявителей. В качестве второй основной причины низкой скорости ответа на запросы можно назвать низкий уровень готовности документов регистрационного досье. В случае первичной подачи документов досье без предварительной валидации комплектности и проверки содержания документов, при поступлении запросов о недостаточности информации может потребоваться значительное время для оформления требуемых материалов.

Предоставление образцов, для проведения экспертизы согласно положениям Закона 61-ФЗ может быть осуществлено в течение 90 календарных дней. При этом ранее 10 дней со дня поступления задания на экспертизу предоставление образцов происходит в 7% случаев, в срок от 10 до 30 рабочих дней – в 50% случаев, в срок 30-60 дней и более 60 дней – 26 и 17% случаев соответственно. Таким образом, во многих случаях срок, который занимает сдача образцов можно оценить как длительный. Данная ситуация с каждым годом улучшается за счет усилий предпринимаемых экспертным учреждением для оптимизации процедуры взаимодействия с заявителями в процессе приема образцов. В 2013 году

была создана система «Кабинет заявителя», в которой реализована возможность получения сведений о количестве и перечне требуемых образцов ЛП и материалов необходимых для проведения экспертизы. Также в системе реализована возможность записаться для сдачи образцов на конкретное время и дату, что исключает необходимость ожидания в «живой» очереди. За прошедшие года система получила положительные отзывы от фармацевтического сообщества.

В 2018 году в рамках выполнения работ по совершенствованию системы «Кабинет заявителя» реализован функционал для автоматизации информационного взаимодействия. Создан так называемый API (программный интерфейс приложения, англ. application programming interface) для осуществления интеграции сведений, содержащихся в кабинете заявителя с системами управления регуляторной информацией, на стороне заявителей.

Тем не менее, важным фактором оказывающим влияние на скорость сдачи образцов остается проведение собственных, предварительных расчетов перечня и количества образцов, требуемых для проведения испытаний в трех повторениях согласно нормативной документации входящей в досье подаваемое заявителем. Во многих случаях требуемые образцы и материалы для проведения испытаний необходимо заказывать за рубежом. Оформление заказа, транспортировка и таможенное оформление может потребовать значительного времени, что приведет к длительным срокам сдачи образцов на экспертизу и как следствие увеличение фактических сроков до выхода ЛП на рынок. Этой задержки можно избежать, если их заказ будет осуществлен заявителем предварительно на основании собственных расчетов, до подачи заявления на регистрацию.

Также необходимо проанализировать соотношение отрицательных заключений по результатам экспертизы и числа запросов о недостаточности. С 2013 до 2015 года в связи с большим числом отрицательных заключений применялась практика направления не более 1 запроса (в 40% случаев), при этом количество отрицательных заключений составляло в 2011 году – 52%, 2012 году – 51%, 2013 году – 46%, 2014 году – 34%. Начиная с 2015 года заявителю направляется более 1 запроса (15% заданий не требует направления запросов, в 43% заданий направлен 1 запрос, в 26% заданий – 2 запроса, в 16% заданий – 3 и более), при этом количество отрицательных заключений пропорционально снизилось и составляло в 2015 году – 19%, 2016 году – 12%, 2017 году – 7%. Количество отрицательных заключений по годам приведено в таблице.

Направление запросов о недостаточности представленных данных для дачи заключения является по сути инструментом экспертного учреждения, позволяющим привести досье ЛП в соответствие с требованиями законодательства и регуляторной документации. За счет совместной работы экспертов и специалистов по регистрации многие замечания, носящие формальный характер, относящийся к оформлению документации могут быть устранены. При этом появляется возможность объективно оценить качество, эффективность и безопасность

Количество отрицательных заключений по годам

Год	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
% отрицательных заключений	52%	51%	46%	34%	19%	12%	7%



Рис. 1. Корреляция сроков регистрации лекарственного препарата с количеством отрицательных заключений в рамках одного заявления.

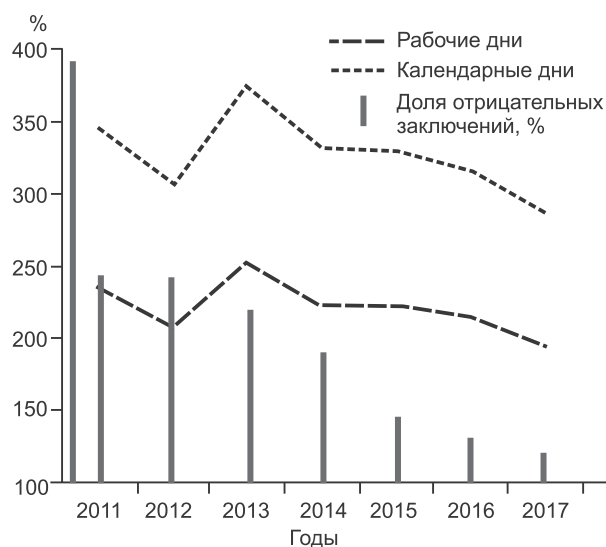


Рис. 2. Сроки регистрации лекарственных препаратов с учетом имевших место отрицательных заключений.

нового ЛП и исключить формальные причины, которые ранее могли приводить к отрицательным заключениям.

В соответствии с положениями Закона 61-ФЗ экспертное учреждение не вправе нарушать сроки, отведенные на экспертизу, и строго соблюдает указанную норму законодательства. Фактические сроки от момента получения задания на экспертизу до ее завершения до 2015 года в среднем составляли с учетом приостановки в связи с направлением запросов 157 рабочих дней.

На рис. 1 показана корреляция сроков регистрации лекарственного препарата с количеством отрицательных заключений в рамках одного заявления. Как видно из графика, при увеличении средней продолжительности экспертизы за счет увеличения числа направляемых запросов, значительно снижается процентное соотношение отрицательных заключений к положительным.

Вместе с тем, ввиду значительного количества отрицательных заключений фактический срок от момента первой подачи заявления на регистрацию до момента фактической регистрации ЛП с учетом необходимости повторной подачи регистрационного досье на экспертизу был существенно выше. До 2015 с учетом направленных запросов и повторной подачи заявления после получения отрицательного заключения этот срок в среднем составлял 230 рабочих дней, а после 2015 сократился до 207 рабочих дней, что в пересчете на календарные дни составило 340 и 311 дней соответственно.

На рис. 2 показана взаимосвязь суммарных сроков регистрации. Если рассматривать этот процесс как серию повторных заявлений на регистрационную экспертизу в рамках одного и того же препарата суммарный срок от первой подачи на регистрацию до получения положительного заключения сокращается при увеличении количества запросов.

Без введения практики направления заявителям более одного запроса о недостаточности представленных материалов при проведении экспертизы в целях государственной регистрации, в том числе инновационных, не имеющих аналогов на территории Российской Федерации ЛП, в 925 случаях (43% от общего количества), возникла бы необходимость повторной подачи заявления после получения отрицательного заключения, т.е.

срок фактической регистрации мог увеличиться до 560 календарных дней.

Необходимо отметить, что направление запроса в случае недостаточности материалов для принятия положительного решения в ходе экспертизы не увеличивает срок, отведенный на проведение экспертизы, но значительно повышает нагрузку на экспертов в связи с необходимостью многократного повторного изучения материалов досье.

Основным фактором, влияющим на фактический срок регистрации ЛП, является соответствие документов и образцов предъявляемым к ним требованиям. Улучшение работы в данном направлении возможно за счет развития процедуры предрегистрационного консультирования до подачи документов в регуляторный орган с привлечением квалифицированных экспертов [5, 6].

Также существенное влияние оказывает скорость и качество ответа на запросы, в случае их направления. Повышение скорости реакции за запросы возможно за счет сокращения времени пересылки запросов при помощи внедрения систем электронного документооборота и систем управления регуляторной информацией как на стороне регуляторного органа, так и заявителей [7, 8].

Инициативы, реализуемые в сфере регулирования обращения лекарственных средств в Российской Федерации направлены на сокращение сроков фактического поступления на рынок новых, современных и эффективных лекарственных препаратов. В первую очередь за счет нормативно-правового регулирования и законотворчества определена возможность корректировки материалов регистрационного досье после его направления на экспертизу. Выделены особые группы препаратов, требующие ускоренного проведения работ. А также ведутся активные разработки по реализации технических решений, позволяющих автоматизировать работу как в экспертном учреждении, так и интеграцию с информационными системами разработчиков лекарственных средств. Повышение эффективности работы системы регистрации лекарственных средств является неотъемлемым элементом совершенствования всей экономики Российской Федерации в целом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Послание Президента Федеральному Собранию 1 марта 2018 года <http://kremlin.ru/events/president/news/56957>
2. Стратегия развития здравоохранения Российской Федерации на период до 2025 года <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/strategiya-razvitiya-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii>
3. Государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 годы. Утверждена постановлением Правительства от 28 декабря 2017 года № 1673. <http://government.ru/programs/219/events>
4. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017) По правовой информационной системе «Консультант»
5. Good Practice Practice: Review of Marketing Applications for Breakthroughs and Practice MAPP 6025.7 [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/manualofpoliciesprocedures/ucm437281.pdf>
6. FDA: CDER and CDRH Perspectives FDA Small Business Regulatory Education for Industry (REdI) Burlingame, CA June 16, 2014 [electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM407884.pdf>
7. Myers, James (2003). Collaborative Electronic Notebooks as Electronic Records for the Electronic Notebooks (ELN) (PDF). Proceedings of the 2003 International Symposium On Collaborative Technologies and Systems. [electronic resource]. URL: [http://collaboratory.emsl.pnl.gov/resources/publications/papers/seceln_\(final\)1-22Nov.pdf](http://collaboratory.emsl.pnl.gov/resources/publications/papers/seceln_(final)1-22Nov.pdf) (access date 13.08.2015).
8. Shah, Kim, "Elevating laboratory informatics to assist decision-making", Pharmaceutical Technology Europe, 2009, 21 (5) [electronic resource]. URL: <http://www.pharmtech.com/elevating-laboratory-informatics-assist-decision-making> (request date 13.08.2015).

resource]. URL: <http://www.pharmtech.com/elevating-laboratory-informatics-assist-decision-making> (request date 13.08.2015).

REFERENCES

1. Message from the President to the Federal Assembly on March 1, 2018 <http://kremlin.ru/events/president/news/56957> (in Russian)
2. The health care development strategy of the Russian Federation for the period up to 2025 <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/strategiya-razvitiya-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii> (in Russian)
3. The state program "Development of the pharmaceutical and medical industry" for 2013-2020 Approved by the Government of December 28, 2017 No. 1673. <http://government.ru/programs/219/events> (in Russian)
4. Federal Law of 12.04.2010 N 61-FZ (as amended on 07/03/2016) "On the Circulation of Medicinal Products" (as amended and added, entered into force on 01/01/2017) According to the legal information system "Consultant". (in Russian)
5. Good Practice Practice: Review of Marketing Applications for Breakthroughs and Practice MAPP 6025.7 [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/manualofpoliciesprocedures/ucm437281.pdf>
6. FDA: CDER and CDRH Perspectives FDA Small Business Regulatory Education for Industry (REdI) Burlingame, CA June 16, 2014 [electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM407884.pdf>
7. Myers, James (2003). Collaborative Electronic Notebooks as Electronic Records for the Electronic Notebooks (ELN) (PDF). Proceedings of the 2003 International Symposium On Collaborative Technologies and Systems. [electronic resource]. URL: [http://collaboratory.emsl.pnl.gov/resources/publications/papers/seceln_\(final\)1-22Nov.pdf](http://collaboratory.emsl.pnl.gov/resources/publications/papers/seceln_(final)1-22Nov.pdf) (access date 13.08.2015).
8. Shah, Kim, "Elevating laboratory informatics to assist decision-making", Pharmaceutical Technology Europe, 2009, 21 (5) [electronic resource]. URL: <http://www.pharmtech.com/elevating-laboratory-informatics-assist-decision-making> (request date 13.08.2015).

Поступила 14.09.18
Принята к печати 25.09.18