

СИСТЕМА РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ ЕВРОПЫ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, А.А. Матюшин, З.С. Шпрах, Т.В. Косарева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
Matyushin@expmed.ru

Резюме: В обзоре рассматривается деятельность крупнейших организаций (EMA, EDQM, ANSM (бывшее Affsaps), BfArM, Институт Пауля Эрлиха), осуществляющих регистрацию синтетических и иммунобиологических лекарственных средств и контроль над их обращением на территории Европейского Союза. Для каждой организации приводится описание ее основных целей и задач, а также краткое описание работы, проводящейся ими в регуляторной и научной областях.

Ключевые слова: регуляторные органы, экспертиза, лекарственные средства, качество, Европейский Союз

DRUG REGULATORY SYSTEM IN EUROPE

A.N. Mironov, I.V. Sakaeva, A.A. Matyushin, Z.S. Shprakh, T.V. Kosareva
Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: The present review describes the activities of leading authorities (EMA, EDQM, ANSM (formerly Affsaps), BfArM, Paul-Ehrlich-Institute), responsible for authorization of synthetic and immunobiological medicinal products and their circulation within the European Union. Each organization is characterized with regard to its major tasks and objectives. A brief description of their regulatory and scientific activities is also provided.

Key words: regulators, drug evaluation, medicinal products, quality, European Union.

Лекарственные средства (ЛС) являются повсеместно востребованной продукцией, спрос на которую постоянно растет — рынок лекарственных препаратов (ЛП) считается одним из высокодоходных и перспективных в мировой экономике. В 2011 году общий объем продаж мирового рынка ЛС составил около 880 миллиардов долларов США. Стремительное развитие фармацевтической отрасли и глобализация фармацевтического рынка обуславливают необходимость гармонизации законодательных и нормативных актов сферы обращения между различными регионами и странами. Рост затрат на здравоохранение, создание новых ЛС и необходимость обеспечения быстрого доступа населения к современным препаратам также требуют гармонизации регуляторных требований.

Помимо гармонизации правовых актов, нормативных документов и стандартов актуальной является гармонизация проведения экспертизы регистрируемых препаратов. Решение этой проблемы направлено как на защиту рынка от недоброкачественной, неэффективной и опасной продукции, так и на уменьшение времени от разработки ЛС до его поступления конечным потребителям [1].

В данном ключе особое значение приобретает международное сотрудничество организаций, осуществляющих экспертизу качества ЛП на этапе государственной регистрации, обеспечивая таким образом их эффективность и безопасность.

В Европейском союзе обязанности и полномочия всех участников процесса экспертизы определены законодательно и отражены в ряде официальных документов Совета ЕС. основополагающим документом

в этой сфере является Директива Совета ЕС 65/65/ЕС от 26.01.1965 г. «О сближении законодательных положений, правил и административных мер в отношении лекарственных препаратов» [2], в которой изложен основной принцип регулирования обращения лекарственных препаратов: «Главная цель любых правил, касающихся производства и распространения ЛС — охрана здоровья населения». В Директиве 2001/83/ЕС от 06.11.2001 г. «О своде законов сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека» [3] сведены воедино и обновлены основные законодательные положения ряда ранее принятых Директив, регулирующих обращение лекарств в ЕС.

Ведущей организацией, осуществляющей контроль за качеством ЛС на территории Европейского Союза (ЕС), является **Европейское медицинское агентство** (The European Medicines Agency, EMA). Деятельность EMA осуществляется в тесном сотрудничестве с другими институтами Евросоюза, прежде всего с Комиссией ЕС [4].

Одной из основных задач EMA является создание единой системы международной экспертизы качества ЛП в рамках ЕС путем централизованной и децентрализованной процедур выдачи регистрационных удостоверений (торговых лицензий), а также разработка эффективных процедур по контролю и изъятию из обращения небезопасных, недоброкачественных, контрафактных и фальсифицированных ЛС в странах ЕС.

Помимо этого Агентство координирует деятельность национальных органов, ответственных за фармакологический надзор и фармацевтические инспекции, а также соблюдение требований надлежащей

лабораторной (*GLP*), клинической (*GCP*) и производственной (*GMP*) практики. Неотъемлемой частью деятельности Агентства является разработка информационных баз данных по рациональному применению ЛП в странах ЕС [5].

В состав Совета правления *ЕМА* входят по два представителя от каждого государства-члена ЕС и Комиссии ЕС, а также два представителя Европарламента. Исполнительный директор агентства, кандидатура которого предлагается Комиссией ЕС, назначается Советом правления *ЕМА*. В обязанности исполнительного директора входит утверждение программы работы и годового бюджета и их представление Совету и направление Европарламенту, Совету ЕС, Комиссии ЕС и государствам-членам ЕС.

Бюджет Агентства формируется из ассигнований, отчисляемых из бюджета ЕС, и платы, вносимой фармацевтическими производителями за выдачу и обновление регистрационных удостоверений, а также за другие предоставляемые услуги.

ЕМА проводит отбор наименований медицинской продукции для включения в ежегодную программу испытаний, а Комитет по лекарственным препаратам для человека (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*), входящий в состав *ЕМА*, проводит окончательное утверждение программы. Также *CHMP* способствует принятию общих решений по лицензированию ЛП на основании объективных критериев безопасности, качества и эффективности.

Все результаты испытаний *ЕМА* передает в *CHMP* и соответствующие отделы, а также держателю регистрационного удостоверения. Кроме того, *ЕМА* предоставляет общую информацию о ходе работ, осуществляет двухстороннее взаимодействие с производителями и заявителями на получение регистрационных удостоверений, проведение арбитражных процедур, техническую и административную поддержку научных комитетов, рабочих и экспертных групп, а также необходимую координацию между ними.

В тесном сотрудничестве с *ЕМА* функционирует Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению (*EDQM*). Основной задачей *EDQM* является содействие в реализации прав человека на доступ к ЛС надлежащего качества. *EDQM* утверждает и обеспечивает разработку официальных стандартов, относящихся к производству и контролю качества ЛС, а также обеспечивает применение этих стандартов при производстве ЛС [6].

EDQM активно сотрудничает с национальными, европейскими и международными регуляторными организациями в борьбе с фальсификацией ЛС и схожими преступлениями, а также для обеспечения политики безопасного использования ЛС в Европе [7].

На *EDQM* также возложена административная координация при проведении фармаконадзора за ЛС, выпущенными на европейский рынок по централизованной процедуре регистрации, а также при проведении

испытаний иммунобиологических препаратов в рамках выпуска национальными контролирующими органами серии подобных препаратов. Кроме того, *EDQM* отвечает за организационные мероприятия по сертификации пригодности статей Европейской фармакопеи (ЕФ).

Одним из основных структурных подразделений *EDQM* является Лабораторный департамент (*DLab*), отвечающий за аналитическую поддержку исследований в рамках создания ЕФ и разработку соответствующих стандартных образцов. Кроме того, *DLab* отвечает за создание международных стандартов на антибиотики (под эгидой Всемирной организации Здравоохранения (ВОЗ)) и международных стандартных образцов на синтетические субстанции.

Лабораторный департамент координирует работу Европейской Сети официальных лабораторий по контролю лекарств Совета Европы (*Official Medicines Control Laboratory Network, OMCL*) для сотрудничества и обмена экспертными данными между странами-участницами и эффективного использования локальных научно-аналитических ресурсов. Поскольку деятельность лабораторий в рамках европейской сети *OMCL* основывается на едином стандарте качества (*ISO 17025*), гармонизация методов контроля между лабораториями осуществляется путем организации взаимных обучающих курсов. Сеть *OMCL* обеспечивает взаимное признание методов контроля компетентными органами разных стран [8]. Департамент также осуществляет разработку квалификационных испытаний (*proficiency testing scheme, PTS*) для лабораторий сети *OMCL* и ВОЗ.

Поскольку штаб-квартира *EDQM* располагается во Франции, логичным является рассмотрение деятельности организации, осуществляющей экспертизу и контроль качества ЛП на этапе регистрации в этой стране. Такой организацией до недавнего времени являлось Французское национальное агентство санитарной безопасности медицинских товаров (*Agence française de securite sanitaire des produits de sante* □, *Afssaps*), созданное в июле 1998 г. и осуществлявшее оценку пользы и рисков, связанных с использованием ЛП.

Сфера деятельности Агентства распространялась на ЛС, сырье для производства ЛС, медицинское оборудование, лабораторные диагностические медицинские приборы, биологические препараты человеческого происхождения (нестабильные компоненты крови, органы, ткани, клетки, продукты генной и клеточной терапии), а также косметические продукты и продукты для татуажа. Помимо экспертной работы *Afssaps* осуществляло широкий спектр регуляторных функций. Однако в определенный момент стало очевидно, что система, регулирующая оборот ЛС во Франции, нуждается в срочном и полном реформировании.

Своеобразной «последней каплей» стал скандал вокруг антидиабетического препарата Медиатор (МНН — бенфлуорекс), выпускаемого компанией «Servier». Только в 2009 году, спустя десять лет по-

сле получения данных о возможных рисках развития ишемической болезни сердца при применении бенфлуорекса, *Afssaps* отозвало препарат с рынка. Расследование, предпринятое французским правительством в январе 2011 года, возложило основную вину на производителя препарата, однако отметило инертность и неповоротливость *Afssaps* и конфликты интересов, негативно влияющие на принимаемые им решения. К концу 2011 г., после скандала с некачественными грудными имплантатами *PIP*, стало понятно, что изменения необходимы также в сфере контроля медицинских изделий [9].

С 1 мая 2012 г. функции и полномочия *Afssaps* переданы Национальному агентству по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (*Agence Nationale de Sécurité Médicament et des Produits de Santé*, *ANSM*). *ANSM* является административным государственным учреждением, в штате которого около 1000 специалистов, работающих на трех объектах, расположенных в Сен Дени, Лионе и Монпелье. Агентство финансируется исключительно за счет государственных дотаций без взимания регистрационных сборов с производителей. Бюджетный план Агентства на 2012 г. составил 140 миллионов евро [10].

По сравнению с *Afssaps* у *ANSM* появились новые полномочия в области научно-исследовательских работ, обследования пациентов и сбора данных об эффективности и переносимости ЛС, а также составления временных рекомендаций по их применению. Кроме того, Агентство теперь осуществляет надзор за рекламной информацией, информацией для пациентов и специалистов сферы здравоохранения, а также имеет право налагать определенные санкции на производителей ЛС или товаров медицинского назначения.

В Федеративной Республике Германия (ФРГ) регистрацию ЛП осуществляют два института: Федеральный институт по лекарствам и медицинским изделиям (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, *BfArM*) и *Институт Пауля Эрлиха*.

BfArM является независимым федеральным институтом в составе Федерального министерства здравоохранения. Одной из основных задач *BfArM* является лицензирование готовых ЛС на основе закона Германии о лекарственных средствах (*GMA*). В процессе лицензирования Институт оценивает доказательства эффективности, безопасности и качества готовых ЛС. *BfArM* также принимает участие в лицензировании ЛС на территории Европейского Союза. Кроме того, Институт осуществляет мониторинг рисков, связанных с ЛП. В своей деятельности *BfArM* сотрудничает с другими регуляторными органами Европейского Союза, а также с ВОЗ [11].

Неотъемлемой частью работы *BfArM* являются собственные научные исследования, составляющие внутренний и внешний научный потенциал Институ-

та. В основе проводимых научно-исследовательских работ лежит сочетание регуляторной и исследовательской деятельности и получение максимального результата от синергетического эффекта. Исследовательская работа также открывает новые перспективы для научных сотрудников института. Научные проекты *BfArM* выполняются в определенных отраслях знаний на высоком научном уровне, что определяет их востребованность во всем мире. Благодаря своей научной деятельности Институт заслужил репутацию одного из ведущих регуляторных органов в Европе.

Институт Пауля Эрлиха также подчинен непосредственно Федеральному министерству здравоохранения Германии. Основная деятельность Института связана с обязанностями, изложенными в германском и европейском законодательстве по ЛП, например, выдача разрешений на проведение клинических исследований и регистрационных удостоверений для отдельных групп ЛП. С момента своего основания более ста лет назад Институт сосредоточен на исследовательской работе в области иммунологических препаратов: вакцинах для применения у человека и животных, ЛП, содержащих антитела, терапевтических и диагностических антигенах, препаратах крови. В последнее время в сферу интересов Института вошли ткани и ЛП для генной терапии, терапии соматическими клетками и ксеногенной клеточной терапии для применения в новейших формах биомедицинского лечения [12].

Кроме того, Институт Пауля Эрлиха выполняет официальные испытания выпускаемых партий иммунологических лекарственных препаратов (ИБЛП), обеспечивая таким образом существенный вклад в безопасность биологических ЛП. Отдельная исследовательская лаборатория Института Пауля Эрлиха осуществляет проверку диагностических медицинских приборов, используемых для тестирования препаратов крови *in vitro*.

Важным направлением деятельности Института Пауля Эрлиха являются экспериментальные исследования в области естественных наук, вносящие решающий вклад в компетенцию Института. Проведение собственных научных исследований позволяет Институту исполнять квалифицированные консультативные функции как на государственном, так и международном уровне в сотрудничестве с ВОЗ, ЕМА, Комиссией ЕС и др. [13].

На территории ЕС полномочия, структура и основные функции организаций, осуществляющих экспертизу ЛС на этапе их регистрации, определяются на уровне государственного законодательства, бюджет организаций утверждается парламентом или соответствующим министерством. Помимо использования значительного финансирования из государственного бюджета для привлечения кадровых ресурсов и наукоемких технологий, адекватных задачам проведения экспертной работы, в ряде стран Евро-

пейского Союза существует система оплаты услуг со стороны заявителей, т.е. организация имеет определенную финансовую независимость.

Как показывает международный опыт, для осуществления эффективного регулирования фармацевтического рынка ключевой является организация работы государственных структур, способных быстро и квалифицированно проводить экспертную оценку лекарственных препаратов, выводимых на национальный рынок. На территории Российской Федерации данные полномочия возложены на Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России). В составе данного учреждения осуществляют свою работу ряд экспертных и научных центров, чья деятельность связана с экспертизой регистрационных документов на все виды ЛС, испытаниями ЛС, в том числе иммунобиологических, экспертизой безопасности ЛС, исследованиями в области клинической фармакологии. Кроме того, в составе ФГБУ «НЦЭСМП» функционирует Центр Фармакопей и международного сотрудничества, основной задачей которого является подготовка к изданию Российской Государственной фармакопей (ГФ) и организация соответствующих исследований по разработке общих фармакопейных статей, фармакопейных статей и

других материалов, предназначенных к включению в ГФ, и Центр образовательных программ, осуществляющий проведение широкого спектра образовательных семинаров и программ дополнительного профессионального образования [14, 15]. Отдельные подразделения ФГБУ «НЦЭСМП» осуществляют взаимодействие с рядом зарубежных организаций. Так, Управление обеспечения качества тесно сотрудничает с EDQM в рамках работы OMCL, ряд лабораторий принимает участие в квалификационных испытаниях. Сотрудники Центра Фармакопей регулярно принимают участие в работе сессий EDQM и зарубежных мероприятиях, посвященных вопросам развития фармакопейного анализа и гармонизации фармакопейных требований, предъявляемых к различным группам лекарственных средств. Перспективным является налаживание сотрудничества с зарубежными организациями по линии проведения экспертизы доклинических и клинических исследований, оптимизации подходов к проведению экспертизы ЛС, а также для обмена опытом и участия в совместных научных проектах. Тесное сотрудничество с зарубежными регуляторными органами и опора на их опыт позволит не просто создать хорошо отлаженный механизм взаимодействия между экспертами и производителями ЛС, но и даст ФГБУ «НЦЭСМП» возможность органично интегрироваться в международные регуляторные процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунятян Н.Д., Радаев С.М. Основы международной регистрации лекарственных препаратов // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2011. №1. С. 40–44.
2. Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products [Электронный ресурс] / Портал EUR-Lex, 2001–2012. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31965L0065:EN:HTML>
3. 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 [Электронный ресурс] / Портал EUR-Lex, 2001–2012. URL: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32001L0083:en:NOT>
4. Официальный сайт EMA / European Medicines Agency, 1995–2012. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
5. Сфера деятельности EMA / European Medicines Agency, 1995–2012. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000091.jsp&mid=WC0b01ac0580028a42
6. Официальный сайт EDQM / EDQM Council of Europe, 2001–2012. URL: <http://www.edqm.eu/en/edqm-homepage-628.html>
7. EDQM strengthens international collaboration [Электронный ресурс] / EDQM Council of Europe, 2010. URL: http://www.edqm.eu/medias/fichiers/The_EDQM_strengthens_international_collaboration.pdf
8. Страница OMCL на сайте EDQM / EDQM Council of Europe, 2001–2012. URL: <http://www.edqm.eu/en/General-european-OMCL-network-46.html>
9. France launches new drug regulatory agency [Электронный ресурс] / The Lancet, Volume 379, Issue 9832, Page 2136, 9 June 2012 // URL: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60927-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60927-1/fulltext)
10. Официальный сайт ANSM / Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2012. URL: <http://ansm.sante.fr>
11. Официальный сайт BfArM / Federal Institute for Drugs and Medical Devices, 2001–2012. URL: http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html
12. Официальный сайт института Пауля Эрлиха / Paul-Ehrlich-Institut, 2001–2012. URL: <http://www.pei.de/DE/home/de-node.html>
13. Research Programme of the Paul-Ehrlich-Institut Langen June, 2009. 52 pp.
14. Официальный сайт ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ / ФГБУ «НЦЭСМП», 2012–2013. URL: <http://www.regmed.ru>
15. Миронов А.Н., Супотницкий М.В. Современное состояние экспертизы иммунобиологических лекарственных препаратов в Российской Федерации // Биопрепараты. 2012. № 1 (44). С. 4–7