

Разработка, производство  
и одобрение воспроизведенных  
препаратов в России и ЕАЭС:  
особенности процесса  
и возможности для оптимизации

## Содержание

Содержание .....	1
Аббревиатуры .....	2
Введение .....	3
Методология и дисклеймер .....	4
1. Разработка.....	5
1.1. Научные требования к разработке.....	5
1.2. Контрольные мероприятия на стадии разработки.....	9
1.3. Пробелы в области подготовки соответствующих кадров .....	10
1.4. Предложения по совершенствованию .....	11
2. Производство.....	12
2.1. Разрешение на производство (лицензирование производства) лекарственных препаратов.....	12
2.2. Контроль импортеров воспроизведенных лекарственных препаратов .....	12
2.3. Оценка производителей активных фармацевтических ингредиентов .....	14
2.4. Текущий контроль производителей лекарственных препаратов активных фармацевтических ингредиентов .....	14
2.5. Пробелы в области подготовки соответствующих кадров .....	16
2.6. Предложения по совершенствованию .....	17
3. Одобрение .....	18
3.1. Процедуры одобрения.....	18
3.2. Требования к содержанию и формату регистрационного досье.....	19
3.3. Научная экспертиза.....	20
3.4. Фармакопея.....	23
3.5. Предложения по совершенствованию .....	24
4. Взаимозаменяемость .....	25
4.1. Критерии взаимозаменяемости .....	25
4.2. Предложения по совершенствованию .....	27
Заключение .....	28
Ссылки .....	30

## Аббревиатуры

ANDA	Abbreviated New Drug Application, понятие используемое в США в отношении регистрационного досье воспроизведенного лекарственного препарата
ЕС	Европейский союз
eCTD	electronic Common Technical Document; электронный общий технический документ
EMA	European Medicines Agency; Европейское агентство по лекарствам
FDA	U.S. Food and Drug Administration; Администрация по продуктам питания и лекарствам США
GCP	Good Clinical Practice; надлежащая клиническая практика
GDP	Good Distribution Practice; надлежащая дистрибьюторская практика
GLP	Good Laboratory Practice; надлежащая лабораторная практика
GMP	Good Manufacturing Practice; надлежащая производственная практика
GRP	Good Regulatory Practice; надлежащая регуляторная практика
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; Международный совет по гармонизации технических требований к лекарствам для медицинского применения
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; Схема (система) сотрудничества по фармацевтическим инспекциям

## Введение

Разработка, производство и регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов — это наукоемкие и сильно урегулированные процессы. Только строгая и детальная регламентация позволяет обеспечить высокое качество, безопасность, эффективность и доступность воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков/дженериков) для нужд здравоохранения.

Проблемы регулирования воспроизведенных лекарственных препаратов неразрывно связаны с особенностями их разработки, регистрации и пострегистрационного жизненного цикла. Закономерности разработки и регистрации *оригинальных* лекарственных препаратов основываются на установлении их профиля безопасности и эффективности, для обеспечения которого создается соответствующий процесс производства, стратегия обеспечения и контроля качества. Иными словами, в рамках разработки оригинального лекарственного препарата устанавливаются характеристики влияния ксенобиотика на организм человека, а также последствия такого влияния. При разработке воспроизведенного лекарственного препарата решается другая задача. В этом случае важно создать такой процесс производства, который в отсутствие знаний обо всех нюансах технологии производства оригинального лекарственного препарата будет давать продукт, сопоставимый по влиянию на организм человека с оригинальным лекарственным препаратом.

В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) создается новая регуляторная модель для выведения на рынок воспроизведенных лекарственных препаратов. Эта модель во многом основана на подходах Евросоюза, а также опирается на научные и технические стандарты, вырабатываемые Международным советом по гармонизации технических требований к лекарствам для медицинского применения (ICH), Европейским агентством по лекарствам (EMA), Администрацией по продуктам питания и лекарствам США (FDA), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и другими.

Вместе с тем на пути внедрения новой модели возникают разнообразные проблемы как научно-технического, так и административного и кадрового характера, которые более детально рассмотрены далее. Анализ разбит на несколько составляющих, каждая из которых является важным этапом жизненного цикла воспроизведенного лекарственного препарата.

## Методология и дисклеймер

Отчет был подготовлен по результатам изучения открытых источников, а также конфиденциальных интервью с представителями фармацевтической индустрии и регуляторных органов в странах ЕАЭС.

Перед интервьюируемыми ставилась задача охарактеризовать сферу исследований и вывода на рынок воспроизведенных лекарственных средств в странах ЕАЭС с указанием основных проблемных зон, которые влияют или могут влиять на качество и доступность лекарственных средств.

Интервью было разделено на несколько тем: разработка воспроизведенных лекарственных средств, производство воспроизведенных лекарственных средств, одобрение воспроизведенных лекарственных средств, а также критерии взаимозаменяемости. Точка зрения авторов отчета, а также мнения опрошенных экспертов, цитируемые в отчете, могут не совпадать с точкой зрения других заинтересованных сторон. АНО профилактики и борьбы с заболеваниями "Национальный центр общественного здоровья" не несет ответственности за любое использование и трактовку данных и рекомендаций, представленных в отчете, третьими лицами.

# 1. Разработка

## 1.1. Научные требования к разработке

Научные требования, предъявляемые к разработке воспроизведенных лекарственных препаратов, можно условно разделить на два тесно связанных друг с другом блока. Первый блок касается технических вопросов: качества действующего вещества, разработки готовой лекарственной формы и процесса ее производства. Второй блок касается вопросов подтверждения биодоступности.

В Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) в настоящее время принято недостаточное число документов, которые бы регламентировали вопросы оценки и подтверждения качества новых разрабатываемых лекарственных препаратов (включая воспроизведенные лекарственные препараты), действующие вещества которых являются низкомолекулярными соединениями. В частности, на момент написания отчета недостаточно урегулированы требования к качеству действующих веществ (активных фармацевтических ингредиентов) и вспомогательных веществ:

- не установлены требования к примесям: перевод соответствующих документов Международного совета по гармонизации технических требований к лекарствам (ICH) и научных руководств Европейского агентства по лекарствам (EMA) находится на рассмотрении, но не принят. Регламентация содержания примесей в воспроизведенных лекарственных препаратах играет ключевую роль в обеспечении безопасности и эффективности (1), (2). Превышение содержания примесей может приводить к нежелательным реакциям, включая злокачественные опухоли, если примеси являются генотоксичными/канцерогенными, а также может снижать эффективность, например, в случае антибиотиков (3), (4);
- не установлены требования к вспомогательным веществам, хотя перевод соответствующего руководства EMA запланирован (в соответствии с Перечнем проектов документов Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования рынка лекарственных средств, планируемых к разработке в 2016–2018 гг.; не опубликован). Отсутствие четкой научной регламентации может создавать ограничения для подбора и использования качественных вспомогательных веществ в составе воспроизведенных лекарственных препаратов (5);
- не приняты документы по фармацевтической разработке, обеспечению качества упаковочных материалов и т. д., что не позволяет сформировать систематизированный подход к разработке лекарственного препарата и процесса его производства (6);
- не систематизированы требования к созданию и реализации стратегии контроля качества, основывающейся на успешной разработке,

успешных исследованиях биоэквивалентности, валидации процесса производства и аналитических методик, а также подтверждении стабильности.

Более того, требования к качеству лекарств на основе низкомолекулярных действующих веществ не систематизированы и на момент написания отчета не позволяют ориентироваться в них. Следует также отметить, что вошедшие в право ЕАЭС документы ICH и ЕМА в области обеспечения и контроля качества, касающиеся воспроизведенных лекарственных препаратов, в связи с издержками процесса перевода не всегда в точности передают смысл оригинальных документов. Это может создавать препятствия для их правильного применения.

Кроме того, негативная сторона нормотворчества в ЕАЭС — принятие научных руководств ICH, ЕМА, FDA или ВОЗ в виде обязательных для исполнения нормативно-правовых актов, нередко лишенных той гибкости, которая заложена в оригинальных зарубежных документах, носящих в большей степени научный характер. В итоге возникает риск подмены научных принципов законодательно-регуляторными положениями, а последние, в свою очередь, становятся необоснованно жесткими и лишенными научной основы.

Кроме того, в настоящее время отсутствует четкое требование о необходимости соблюдения правил надлежащей производственной практики (GMP) в отношении исследуемых лекарственных препаратов. Несмотря на то, что Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС (7) являются переводом Руководств по GMP Европейской комиссии (8) и содержат приложение № 13, устанавливающее соответствующие требования, такой инспекционный контроль, в частности, в России, в отношении исследуемых лекарственных препаратов на момент написания отчета не проводится и не планируется.

Вторым аспектом является система требований, направленная на подтверждение биодоступности. В ЕАЭС основным документом, регламентирующим вопросы биоэквивалентности, являются Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (9). В основе этого документа лежит руководство по изучению биоэквивалентности ЕМА (10), однако в него также вошли руководства ЕМА и FDA по разработке лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, воспроизведенных липосомальных и мицеллярных препаратов, наружных глюкокортикостероидов и препаратов коллоидного железа, а также руководство по валидации биоаналитических методов ЕМА (11), (12), (13), (14). По мнению опрошенных экспертов, при принятии указанного документа искажающие смысл правки не вносились, однако на данный момент не удается обеспечивать строгое соблюдение всех положений руководства.

Наибольшую сложность с точки зрения качества воспроизведенных лекарственных препаратов представляет совмещение исследований биоэквивалентности с валидацией процесса производства. Подтверждение того, что производство стабильно, а получаемый воспроизведенный лекарственный препарат соответствует требованиям к качеству, называется валидацией производства (15). Валидация производства предполагает многократный (обычно по меньшей мере трехкратный) прогон процесса от начала и до конца с получением лекарственного препарата в промышленных масштабах (то есть по меньшей мере промышленных серий). В это время оцениваются условия производства и качество лекарственного препарата, которые должны соответствовать критериям, установленным в ходе фармацевтической разработки.

Валидация производства тесно связана с биоэквивалентностью, поскольку валидации необходимо подвергать исключительно тот процесс, с помощью которого был получен исследуемый потенциально воспроизведенный лекарственный препарат, успешно выдержавший испытания на биоэквивалентность (10), (15). Разрыв между параметрами производства, с помощью которых был получен успешно исследованный лекарственный препарат, и параметрами производства лекарственного препарата для рыночных нужд недопустим.

Кроме того, по результатам успешной фармацевтической разработки и валидации процесса производства создается стратегия контроля качества лекарственного препарата и процесса его промышленного производства. Отбираются параметры, показатели и критерии, позволяющие убедиться, что новые производимые серии генерика по качеству соответствуют препарату, успешно выдержавшему испытания на биоэквивалентность, и что процесс коммерческого производства не отличается от разработанного и валидированного процесса.

В соответствии с руководством ЕМА, а, значит, и Правилами ЕАЭС, в исследованиях биоэквивалентности должен использоваться исследуемый воспроизведенный лекарственный препарат, полученный с помощью опытно промышленного или промышленного процесса производства (10), (9).

Промышленный процесс (также иногда называемый коммерческим) — это совокупность условий производства лекарственного препарата для продажи, включающая:

- характеристики входных сырьевых и исходных материалов (действующее вещество, вспомогательные вещества, различные растворители, технологические добавки и так далее), а также количество и соотношение этих характеристик;
- условия обработки (например, время перемешивания, температурные условия, время и характеристики грануляции, прессование);



- условия внутрипроизводственных и выпускающих контрольных испытаний и так далее.

Опытно-промышленный процесс — это уменьшенная копия (но не более чем в 10 раз!) промышленного процесса. Такой процесс ни по каким условиям производства не может и не должен отличаться от будущего промышленного, с помощью которого будет производиться лекарство для продажи. В числе прочего опытно-промышленный и промышленный процессы должны совпадать по производственной площадке и производственному оборудованию (включая настройки и условия обработки). Кроме того, есть и количественное ограничение: размер опытно-промышленной серии не должен быть менее 100 000 единиц твердых форм дозирования (таблеток, капсул). То есть, для целей исследования биоэквивалентности нужно использовать исследуемый потенциально воспроизведенный лекарственный препарат, изготовленный с помощью опытно-промышленного или промышленного процесса, размер серии которого равен по меньшей мере 100 000 единиц дозирования. Это международное требование введено для обеспечения устойчивости и стабильности процесса производства (15).

В России это требование не было введено в правила оценки биоэквивалентности. В ЕАЭС это правило существует (9), (16), но, по мнению ряда опрошенных специалистов, не исполняется, поскольку эксперты по качеству не обучены контролировать этот вопрос (в рамках национального регулирования он никогда не контролировался). В результате направляемый на исследования биоэквивалентности препарат нередко имеет так называемый лабораторный, или инженерный, масштаб производства. В рамках лабораторного производства нарабатывается ограниченное количество препарата (гораздо меньше, чем 100 000 единиц дозирования) исключительно для целей исследования биоэквивалентности (и некоторых других целей, например, для оценки стабильности). Затем в случае успешности исследования биоэквивалентности производственная рецептура передается в промышленное производство, где условия производства изменяются и оптимизируются под нужды крупномасштабного выпуска. Но такие изменения и оптимизации сказываются на характеристиках лекарственного препарата (например, на скорости дезинтеграции перепрессованной таблетки или растворении недостаточно однородно размешанного действующего вещества). Другими словами, уже исследованный лекарственный препарат, полученный в лабораторных условиях в малом масштабе, и лекарственный препарат, который в итоге будет производиться в масштабе промышленного процесса, — это два разных лекарственных препарата, причем биоэквивалентность второго по отношению к оригинальному лекарству не подтверждена, и его биодоступность не установлена.

Дополнительно следует отметить, что в отличие от зарубежных регуляторных систем (17) при получении разрешения на клиническое исследование биоэквивалентности не требуется описывать производство

и подтверждать качество исследуемого воспроизведенного лекарственного препарата. Таким образом, качество исследуемого лекарственного препарата на этапе экспертизы не проверяется и не оценивается.

В результате несоблюдения этих ключевых для разработки требований на рынок могут выходить лекарственные препараты, которые можно назвать воспроизведенными лишь формально, поскольку одинаковости действующего вещества, дозировки и пути введения недостаточно для признания лекарственного препарата воспроизведенным, а, значит, обеспечивающим клинический результат, эквивалентный таковому оригинальному лекарственному препарату.

## 1.2. Контрольные мероприятия на стадии разработки

Контрольные мероприятия на этапе разработке воспроизведенных лекарственных препаратов, как правило, складываются из двух элементов:

- GMP-инспектирования производственных площадок, производящих исследуемые лекарственные препараты, используемые в клинических исследованиях биоэквивалентности, и
- GCP-инспектирования исследовательских центров и других организаций, связанных с проведением исследований биоэквивалентности *in vivo*.

В России и ЕАЭС GMP-инспектирование производственных площадок, производящих исследуемые лекарственные препараты, в целом не осуществляется (если только они одновременно не производят зарегистрированные лекарственные препараты), что подтверждают разработчики и инспекторы. Несмотря на то что Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС содержат раздел, предусматривающий оценку производителей исследуемых лекарственных препаратов на соблюдение принципов GMP (7), инспекции, по мнению опрошенных экспертов, фактически не проводятся, а соблюдение требований не проверяется. Тем самым отсутствует объективный контроль за обеспечением качества исследуемых лекарственных препаратов, используемых в исследованиях биоэквивалентности *in vivo*. Эта проблема в большей мере касается самих государств-членов ЕАЭС и стран с низкой приверженностью соблюдению правил GMP. К примеру, в ЕС, США и других странах, известных строгостью соблюдения правил надлежащего производства, этот контроль осуществляют локальные регуляторы. Вместе с тем GMP-контроль исследуемых лекарственных препаратов является относительно неспецифичным и в большей мере нацелен на защиту субъектов клинических исследований, нежели на обеспечение качества лекарственного препарата, который в конечном счете попадет на рынок.

Гораздо более важным элементом контроля на стадии разработки воспроизведенных лекарственных препаратов является инспектирование на соответствие требованиям надлежащей клинической практики. В ЕАЭС

основным документом, используемым для оценки соответствия спонсоров клинических исследований (включая клинических исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов) требованиям надлежащей клинической практики, являются Правила надлежащей клинической практики ЕАЭС (18). Этот документ основан на руководстве ICH «Надлежащая клиническая практика» (GCP) версии R1. В настоящее время действует версия R2 (19), однако документ ЕАЭС пока не обновлен до последней версии ICH. Вместе с тем основные проблемы GCP-инспектирования обусловлены не устаревшей версией документа, а тем, что в России, по мнению опрошенных экспертов, инспектирование носит несистематизированный характер.

Более того, сами правила назначения клинических исследований в ЕАЭС пока не выработаны, поэтому применяются национальные стандарты и подходы.

Соответствие правилам GCP на сегодняшний день проверяется формально: по результатам анализа открытых данных и проведенных интервью не было выявлено случаев, когда воспроизведенному лекарственному препарату отказали бы в государственной регистрации из-за манипуляций, вскрытых во время инспекции центров. Более того, большую роль в исследованиях биоэквивалентности играют так называемые биоаналитические лаборатории, в которых устанавливают концентрации в крови действующих веществ после приема генерика и оригинального препарата в условиях клинического эксперимента. В России биоаналитические лаборатории не проверяются с точки зрения соблюдения разработчиками целостности научных данных, поэтому в теории возможны любые манипуляции данными.

Во многом такое положение вещей объясняется тем, что на уровне ЕАЭС требования к проведению GCP-инспекций пока не приняты. Этот документ запланирован к принятию в будущем, но работа над ним на момент написания отчета не начиналась (в соответствии с Перечнем проектов документов Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования рынка лекарственных средств, планируемых к разработке в 2016–2018 гг.; не опубликован).

В результате указанных недостатков контроль на этапе разработки воспроизведенных лекарственных препаратов фактически отсутствует, что допускает практически любые манипуляции при подготовке к регистрации.

### 1.3. Пробелы в области подготовки соответствующих кадров

Основной проблемой, влекущей за собой сложности в планировании, проведении и анализе результатов разработки воспроизведенных лекарственных препаратов, а также в интерпретации и исполнении научных и регуляторных требований в России (и ЕАЭС), является сравнительно невысокое качество высшего профессионального образования в области разработки, производства и научной оценки лекарственных препаратов. По мнению опрошенных участников рынка, это объясняется принятым

в России подходом, в рамках которого эти вопросы находятся в компетенции лиц с высшим фармацевтическим образованием, хотя высшее фармацевтическое образование в России (как и за рубежом) не предполагает систематизированного преподавания предметов, необходимых для организации и контроля фармацевтических производств. Специалисты с высшим фармацевтическим образованием зачастую необоснованно наделяются функционалом специалистов в области промышленного производства лекарств, в результате чего качество разработок и выполнение международных научных требований и стандартов разработки и производства может сильно страдать.

Кроме того, фармацевтическое образование в России практически не предполагает обучение вопросам биофармацевтики, т. е. анализу и оценке биодоступности лекарственных препаратов, тогда как за рубежом этот аспект является важным элементом подготовки фармацевтов/провизоров. В частности, соответствующие курсы отсутствуют в программах основных вузах, дающих фармацевтическое образование.

Несколько опрошенных экспертов отметили, что в странах со строгими регуляторными агентствами промышленным производством лекарственных препаратов занимаются люди, обучавшиеся по программе химической инженерии (химической технологии), тогда как в странах ЕАЭС эти программы недостаточно развиты и не соответствуют современным стандартам обучения химических инженеров. В результате отмечается острый дефицит специалистов, которые могли бы разрабатывать лекарства и процессы их производства с последующей успешной эксплуатацией таких процессов.

#### 1.4. Предложения по совершенствованию

Для исправления ситуации требуется работа сразу в нескольких направлениях. Во-первых, целесообразно обновить программы высшего профессионального образования по образцу подготовки химических инженеров за рубежом и при этом модернизировать высшее фармацевтическое образование, чтобы готовить специалистов в области биодоступности и клинической фармакологии.

Во-вторых, целесообразно создать качественные программы последипломного образования для профессиональной переподготовки специалистов, работающих в настоящее время в отрасли.

Во-третьих, требуется систематизировать правоприменительную практику в ЕАЭС, в том числе обеспечить единообразное применение существующих научно-технических стандартов, ввести недостающие стандарты, принять регуляторные документы по назначению клинических исследований и инспектированию на соответствие правилам GCP и GMP исследуемых лекарственных препаратов и наладить контроль их соблюдения участниками рынка.

## 2. Производство

### 2.1. Разрешение на производство (лицензирование производства) лекарственных препаратов

Вопросы лицензирования операторов рынка — неоправданно — регулируются не на наднациональном (союзном), а национальном уровне. Поскольку лицензирование производства лекарственных препаратов и их компонентов считается в ЕАЭС сферой, не связанной с регистрацией лекарственных препаратов, лицензирование фармацевтического производства в документах ЕАЭС не рассматривается. В результате целостный регуляторный механизм был раздроблен и, несмотря на то, что правила GMP были обновлены, административные рамки в итоге остались неразвитыми.

В России правовые положения, регулирующие производство и импорт лекарственных препаратов, содержатся лишь в небольшом числе документов и менее детализированы и систематизированы по сравнению с обширными нормами Евросоюза. Они не позволяют охватить многообразие возникающих ситуаций, в результате чего требуется постоянное внесение изменений в Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (20) вместо издания подзаконных актов. По приблизительным оценкам опрошенных экспертов, в Евросоюзе примерно в 10–15 раз больше регуляторных норм, посвященных регламентации производства и импорта лекарственных препаратов, чем в России.

Применительно к (био)фармацевтическому производству лицензионные требования в России в целом отвечают мировой практике. Однако в отличие от порядка, действующего в Евросоюзе (ст. 42 Директивы 2001/83/ЕС) (21), предлицензионное инспектирование для оценки соответствия отечественных производителей правилам GMP было в определенный промежуток времени необязательным. Считалось, что если есть лицензия, то, значит, в прошлом была успешно пройдена GMP-инспекция. В результате в стране функционирует немало предприятий, имеющих лицензию на производство лекарств, но не соответствующих GMP. При этом понять, соответствует ли конкретный отечественный производитель правилам GMP, проблематично. В результате на момент написания отчета складывается парадоксальная ситуация, поскольку зарубежные площадки, поставляющие лекарственные препараты в Россию, на контрасте охвачены тотальным контролем со стороны отечественной инспекционной службы.

### 2.2. Контроль импортеров воспроизведенных лекарственных препаратов

Большим минусом правил ЕАЭС в области регулирования производства является необоснованно слабый контроль импортеров лекарственных препаратов и активных фармацевтических ингредиентов. Этот процесс

низведен до уровня регулирования дистрибьюторов, которое является гораздо более мягким, чем контроль производителей из ЕАЭС. При этом остро стоят проблемы адекватного контроля лекарств, поступающих из стран высокого риска, например Индии и Китая (22). Наличие уполномоченного лица по фармаконадзору в ЕАЭС, которое предусмотрено, чтобы компенсировать необязательность нахождения в государствах-членах ЕАЭС уполномоченного лица по качеству производителя лекарственного препарата, не компенсирует отсутствие уполномоченного лица, отвечающего за выпуск серий, поскольку уполномоченное лицо по фармаконадзору в целом не отвечает за качество продукции. Тем самым здоровье людей подвергается неконтролируемым рискам применения некачественных лекарств, поступающих из стран высокого риска. Этот риск особенно релевантен в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов. В результате лицензирование производства лекарственных препаратов и соответствие их производства требованиям правил GMP оторваны друг от друга как с законодательной, так и с административной точки зрения.

Понятие «лицензирование импортеров» в российском фармацевтическом секторе отсутствует. Для импорта (ввоза) лекарственных препаратов из-за рубежа достаточно лицензии на оптовую торговлю этим видом товаров и отдельных разрешений на импорт конкретных партий лекарственных препаратов (20). Иначе говоря, этот раздел регулирования лекарственного оборота в России (как крупнейшего государства-члена ЕАЭС) юридически не связан с GMP.

Такой порядок контроля импорта не может быть адекватным, поскольку одного соблюдения правил надлежащей дистрибьюторской практики (GDP), придерживаться которых входит в обязанность импортеров, недостаточно для обеспечения качества импортируемых лекарств. При этом важно учитывать, что оптовик не несет ответственности в случаях, когда проблемы с качеством возникли еще на этапе производства лекарственного препарата, а оптовик не знал и не мог знать об их существовании. Лицензирование импортеров по правилам лицензирования производителей, а не дистрибьюторов, было рекомендовано в материалах ВОЗ еще в конце XX века (23). Соображения в пользу такого подхода очевидны. В отличие от оптовика, действующего в своей стране, импортер должен быть осведомлен о законодательстве и бизнес-практике в различных государствах, что включает, в первую очередь, знание системы обеспечения безопасности, эффективности и качества импортируемой продукции.

В отличие от ЕАЭС и России, в Евросоюзе процедура импорта лекарств рассматривается в тесной связи с порядком их производства. Поэтому в фармацевтическом секторе лицензии выдаются на производство и импорт (*Manufacturing and Importation Authorisation*) на условиях соблюдения соответствующих разделов правил GMP (наличие у компании, осуществляющей импорт, уполномоченного лица, доступа к контрольно-аналитическим лабораториям, документации) (21), (24). Более того,

в ЕС импортеры обязаны проводить повторные испытания импортируемой продукции (*re-analysis*) в лицензированных лабораториях на территории ЕС, а, значит, прошедших проверку на соответствие GMP (25). Выпуск осуществляет уполномоченное лицо импортера, которое проживает в ЕС и несет юридическую ответственность в соответствии с законодательством Евросоюза. От подобных дополнительных проверок освобождены только производители тех стран, с которыми ЕС заключил двусторонние соглашения.

### 2.3. Оценка производителей активных фармацевтических ингредиентов

Подавляющее большинство активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), используемых для производства воспроизведенных лекарственных препаратов, производятся за пределами ЕАЭС.

В России и ЕАЭС GMP-инспектирование производственных площадок, производящих АФИ, не осуществляется. Несмотря на то, что Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС (7) содержат большой раздел, основанный на руководстве ICH Q7 (26) и предусматривающий оценку производителей АФИ на соблюдение принципов GMP, инспекции, по информации от опрошенных участников рынка, практически не проводятся, а соблюдение требований не проверяется. Инспектирование подменяется проверкой результатов аудита производителя АФИ производителем лекарственного препарата. Тем самым объективный контроль за обеспечением качества АФИ, используемых в составе воспроизведенных лекарственных препаратов, выходящих на рынок ЕАЭС, не осуществляется (22). Это проблема, так же как и в случае исследуемых лекарственных препаратов, в большей мере касается самих государств-членов ЕАЭС и стран с низкой приверженностью соблюдению правил GMP. В ЕС и США этот контроль осуществляют локальные регуляторы.

### 2.4. Текущий контроль производителей лекарственных препаратов активных фармацевтических ингредиентов

В ЕАЭС в основе требований, предъявляемых к надлежащему производству лекарственных препаратов, лежат положения руководства GMP ЕС (EU GMP Guidelines) (8). Вместе с тем, после утверждения в 2016 г. евразийские требования GMP не пересматривались (7); соответственно, они отражают содержание европейских правил по состоянию на 2014–2016 гг. Между тем Руководство GMP ЕС непрерывно обновляется: с 2014 г. в него внесены изменения, затрагивающие содержание глав 2 («Персонал»), 5 («Производство»), 6 («Контроль качества»), 8 («Претензии, отзывы, несоответствие качества»), приложений 1 и 2 («Стерильные и биологические препараты»), 13 («Препараты для клинических исследований»), 15 («Квалификация и валидация»), 16 («Сертификация и выпуск серий уполномоченным лицом»). Согласно информации, полученной в ходе опроса экспертов, работа по устранению существующих разночтений в ЕАЭС ведется, но медленно.

Как и в случае с правилами GCP, в области GMP в ЕАЭС также практически отсутствуют подробные разъясняющие и подкрепляющие документы по аналогии с теми, которые составляют сборник процедур по инспектированию Европейского союза (27).

Непосредственный контроль за производством в России осуществляет Минпромторг, в то время как центральное звено отраслевой регуляторной системы — допуск препаратов на рынок (регистрация) — подконтрольно Минздраву. В результате нарушен принцип регулирования, согласно которому регистрация лекарственного препарата должна быть тесно связана с инспектированием фармацевтического производства. Кроме того, в нарушение принципов, предлагаемых проектом GRP ВОЗ (28), создана предпосылка для конфликта интересов: контроль производства (лицензирование и инспектирование на соответствие требованиям GMP) осуществляет ведомство, ответственное за развитие фармацевтической отрасли.

Фармацевтические производители, расположенные в России, и зарубежные производители лекарственных препаратов контролируются разными структурами внутри министерства: подразделением центрального аппарата и ведомственным институтом (ГИЛС и НП). При этом нынешний штат Минпромторга России, занимающийся вопросами лицензирования и инспектирования российских производственных площадок, недостаточен для планомерного выполнения контрольно-разрешительных и образовательных функций, которые на сегодняшний день ожидаются от регулятора этого этапа жизненного цикла лекарства. Система качества ГИЛС и НП, инспектирующего исключительно зарубежные площадки, не соответствует требованиям PIC/S и ВОЗ, поскольку отсутствует координация с регистрационной экспертизой. Работа по исправлению сложившейся ситуации ведется, но медленно.

Помимо таких регуляторных затруднений, существуют и институциональные: можно предположить, что некоторые специалисты российской/евразийской фармацевтической отрасли несколько упрощенно понимают концепцию GMP. Об этом, в частности, свидетельствует необходимость предрегистрационных лабораторных испытаний, промышленные регламенты на производстве. Персонал предприятий отрасли и инспекторы по GMP не всегда в должной мере учитывают необходимость соблюдения параметров, процессов и требований, которые были задекларированы, согласованы и отражены в регистрационных досье, а до этого были подобраны в рамках фармацевтической разработки. Прогрессу в этой области препятствуют устаревшие положения законодательных актов и технических нормативов. В частности, отечественные правила GMP требуют наличия на предприятиях промышленных регламентов, несмотря на то, что значительная часть разделов этих документов не имеет отношения к GMP. Вместе с тем, отсутствуют официальные требования наличия в распоряжении уполномоченных лиц каждой площадки таких документов, как копии



относящихся к производству и контролю разделов регистрационного досье, отчетов о фармацевтической разработке, масштабировании и трансфере технологий.

В процессе организации и функционирования промышленного производства нередко не верифицируется аудиторский след (29), что в теории позволяет манипулировать любыми данными о производстве или контроле лекарственного препарата, фактически делая весь установленный GMP строгий порядок производства существующим лишь на бумаге. Другими словами, проследить все операции, затрагивающие производство и контроль качества лекарства, и подтвердить их первичными документами, включая логи производственного и измерительного оборудования, достаточно сложно (логи — автоматически создаваемые оборудованием записи о своей работе). Это не позволяет полностью доверять документации, которую производители предоставляют на инспектирование или экспертизу. Фактически это означает, что производитель, во-первых, может сделать то, чего не должен был, и это останется незафиксированным, а, значит, незамеченным; во-вторых, может документировать то, чего не делал, но должен был. В этой связи, к примеру, достаточно сложно доверять результатам сравнительных испытаний на растворение, являющихся одним из ключевых элементов разработки воспроизведенных лекарственных препаратов, или контролировать совпадения разработанного и зарегистрированного процесса производства с тем, с помощью которого производятся лекарственные препараты для нужд рынка.

Наряду с недостатками в области контроля и надзора в области производства и импорта лекарственных препаратов существует ряд устаревших и контрпродуктивных мер в области регулирования лекарств, также вносящих свой вклад в трудности разработки, производства и контроля качества воспроизведенных лекарственных препаратов. Указанные недостатки рассмотрены далее в разделе «Одобрение».

В дополнение к неупорядоченному контролю и надзору можно отметить, что какие-либо действенные наказания за нарушение условий лицензирования или правил надлежащего производства не предусмотрены, а существующие меры воздействия не позволяют сколько-нибудь значимо поощрять добросовестных производителей и не допускать нарушений.

## 2.5. Пробелы в области подготовки соответствующих кадров

Как и в случае разработки воспроизведенных лекарственных препаратов, в основе проблем надлежащего производства лежит несовершенство высшего профессионального образования в области химического производства, частным случаем которого является производство лекарственных препаратов, активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ лекарственных препаратов. В России вопросы промышленного производства фармацевтической продукции лишь поверхностно затрагиваются при подготовке специалистов с высшим

фармацевтическим образованием. Систематизированное преподавание предметов, необходимых для организации и контроля фармацевтических производств, включая вопросы надлежущего производства, отсутствует.

Как отмечалось выше, в странах со строгими регуляторными агентствами промышленным производством лекарственных препаратов занимаются люди, обучавшиеся по программе химической инженерии (химической технологии). Специализация химических инженеров в области фармацевтического производства предполагает в числе прочего обучение надлежущим производственным практикам. В России эти программы недостаточно развиты и не соответствуют современным стандартам обучения химических инженеров и провизоров. Обучение провизоров надлежущей производственной практике приносит мало пользы, поскольку в сферу компетенции фармацевтических специалистов не входит промышленное производство.

В результате складывается острый дефицит квалифицированных кадров, которые смогли бы хорошо понимать и ориентироваться в сложных правилах создания и разработки лекарственных препаратов, включая воспроизведенные лекарственные препараты.

## 2.6. Предложения по совершенствованию

Для исправления ситуации в области обеспечения надлежущего производства целесообразно полностью перенять регуляторную модель ЕС, создав единую систему контроля за производством и импортом лекарственных препаратов и их компонентов.

Кроме того, необходимо упорядочить и повысить прозрачность процессов, в том числе процедуры лицензирования и инспектирования.

Также необходимо проводить контроль импортеров по требованиям, которые применяются в отношении производителей лекарственных препаратов, а не дистрибьюторов, в том числе обязать их обеспечить присутствие уполномоченного лица импортера на территории России/ЕАЭС.

Для полноценной работы системы важно применять одинаковые подходы в инспектировании к собственным и зарубежным производителям.

Необходимо контролировать аудиторский след и применять пропорциональные санкции в отсутствие полной прозрачности всех действий на фармацевтическом производстве.

Необходимо наладить взаимодействие между процедурами экспертизы регистрационных досье и инспектирования фармацевтических производств.

Наконец, и в этой области требуется совершенствование высшего профессионального образования.

## 3. Одобрение

### 3.1. Процедуры одобрения

Процедуры получения разрешений на продажу (регистрации) лекарственных препаратов, включая воспроизведенные лекарственные препараты, в ЕАЭС разработаны на основе модели Евросоюза, предусматривающей взаимное признание решений национальных органов отдельных государств-членов этого блока. В ЕАЭС действуют (30):

- 1) процедура взаимного признания и
- 2) децентрализованная процедура.

Национальная процедура рассматривается исключительно в качестве первого этапа взаимного признания и должна протекать в соответствии с требованиями ЕАЭС, включая выполнение научных стандартов, предъявляемых к разработке воспроизведенных лекарственных препаратов. Запуск централизованной процедуры в ближайшее время не планируется.

Многие процессуальные аспекты процедуры совпадают с таковыми Евросоюза, включая сроки процедуры, взаимодействие регуляторов, наличие однократного обновления регистрационного удостоверения (через пять лет после первоначальной регистрации) и т. д. (21), (31). Вместе с тем есть и принципиальные различия, которые могут вызывать затруднения на пути создания единого рынка лекарств. Такие препятствия лежат в нескольких плоскостях.

- 1) юридическими препятствиями являются:
  - отсутствие понятия аффилированных (связанных) лиц в отношении держателей регистрационного удостоверения и отсутствие четко сформулированного требования «один лекарственный препарат — один держатель». В результате возможно искусственное дробление рынка, при котором в государствах-членах разные регистрационные удостоверения на один и тот же лекарственный препарат будут получать разные, но юридически связанные компании. Основной проблемой такого сценария является регистрация одного и того же лекарственного препарата в каждом из государств-членов на различающихся условиях;
  - отсутствие юридически обязывающего единого решения в случае процедуры снятия разногласий (проходит в Экспертном комитете ЕЭК) между государствами-членами по поводу решения о регистрации. В итоге каждое из государств-членов может принять свое решение, что также сильно подрывает усилия по созданию единых правил. В Евросоюзе такое недопустимо, поскольку любой инициированный арбитраж должен заканчиваться единым решением, которому подчиняются все затрагиваемые стороны (32);

- 2) политическими препятствиями является более ограниченный диалог и меньшая договороспособность между государствами-членами в отношении создания единого рынка лекарств. В результате многие решения, важные для согласованной работы всей системы, откладываются или принимаются в неоптимальной форме. В частности, это затягивает отказ от устаревших подходов в экспертизе, в том числе от сплошной предрегистрационной лабораторной экспертизы, составления нормативной документации и технологических регламентов. Эта проблема обусловлена тем, что союзная гармонизация, по мнению опрошенных экспертов, была навязана сверху, а не стала результатом естественного сближения позиций национальных регуляторных систем;
- 3) техническими препятствиями являются сложности в создании единой цифровой/телематической инфраструктуры, которая позволила бы быстро обмениваться регистрационными досье и данными. Например, по этой причине до сих пор не работает децентрализованная процедура, не приняты технические спецификации для запуска подачи досье в формате электронного общего технического документа и т. д.;
- 4) кадровыми ограничениями являются раздробленность регуляторного механизма, недостаточный штат для надлежащего выполнения всех функций, предусмотренных документами ЕАЭС и недостаток квалификации, особенно в области новых технологий промышленного производства, в том числе отсутствие высокопрофессионального научного консультирования;
- 5) организационными препятствиями являются: неупорядоченность процедуры подачи, не предусматривающей какие-либо ограничения на сроки подачи и число принимаемых к рассмотрению заявлений на регистрацию, в результате чего не учитываются реальные возможности экспертов, проводящих научную экспертизу, и непроработанность системы взимания пошлин за экспертизу и инспектирование, которые большей частью являются универсальными и не учитывают все многообразие возможных ситуаций.

Все эти ограничения создают препятствия для полноценного функционирования единого рынка, в том числе для разработки, производства и регистрации качественных воспроизведенных лекарственных препаратов.

### 3.2. Требования к содержанию и формату регистрационного досье

Регистрационное досье на лекарственные препараты для медицинского применения (включая воспроизведенные лекарственные препараты) для регистрации в Евразийском экономическом союзе должно составляться в формате общего технического документа в соответствии с положениями руководства ICH M4 (30), (33).

Требования ICH регламентируют формирование модуля 2 (обзоры разработки и резюме исследований), модуля 3 (данные о качестве лекарственного вещества и лекарственного препарата), модуля 4 (отчеты о доклинических исследованиях) и модуля 5 (отчеты о клинических исследованиях) (34), (35), (36). Модуль 1 содержит административные данные и является специфичным с региональной точки зрения. Подходы к составлению модуля 1 в ЕАЭС похожи на подход Евросоюза (37), однако не воспроизводят его полностью.

Основным препятствием для регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов в ЕАЭС является недостаточная методическая проработка составления регистрационного досье в формате общего технического документа. В частности, пока не приняты документы ICH M4Q, M4S, M4E, которые более детально регламентируют наполнение отдельных разделов регистрационного досье. Кроме того, не приняты многочисленные документы, которые регламентировали бы научные аспекты разработки конкретных воспроизведенных лекарственных препаратов, — по аналогии с системой продукт-специфичных указаний, существующей в США или в ЕС. При этом отсутствует четкая норма, позволяющая опираться на такие зарубежные частные научные стандарты. По этой причине оценка обоснованности используемой стратегии разработки определяется во многом только мнением конкретных экспертов, оценивающих регистрационное досье.

### 3.3. Научная экспертиза

Для России, как и других постсоветских стран, согласно большинству опрошенных участников рынка, характерно сравнительно невысокое качество документальной экспертизы досье лекарственных препаратов (на клинические исследования, на регистрацию, на внесение изменений и перерегистрацию). Документальная экспертиза раздела регистрационного досье, описывающего качество и производство лекарственного препарата, сосредоточена преимущественно на нормативном документе и в значительной степени сопряжена с предрегистрационной лабораторной экспертизой качества образцов в экспертном учреждении. Таким ключевым аспектам, как фармацевтическая разработка, производство и стратегия контроля уделяется недостаточное внимание.

В частности, большой проблемой является отсутствие высокоспециализированной экспертизы в новейших областях фармацевтического синтеза и современных формуляций, особенно для оценки правильности фармацевтической разработки, обоснованности, устойчивости и валидности предлагаемого промышленного процесса производства, включая правильность масштабирования. Еще одна проблема — отсутствие специалистов, которые занимались бы оценкой стратегии контроля в целом без необоснованного сужения экспертизы только до тестирования конечного продукта по сокращенному перечню показателей.

Следует отметить, что современная разработка воспроизведенных лекарственных препаратов практически не предусматривает использование результатов доклинических исследований [на животных], поэтому этот аспект в настоящей работе не освещается. Вместе с тем планирование, проведение, подача отчетов, анализ и интерпретация доклинических исследований (включая научную экспертизу) страдает от тех же изъянов, что отмечены в области фармацевтической и клинической разработки.

Экспертиза результатов клинических данных, включая результаты исследований биоэквивалентности *in vivo*, также несовершенна. В частности, практически отсутствуют специалисты в области биофармацевтики, которые могли бы правильно оценивать вопросы биодоступности и биоэквивалентности — ключевых аспектов эффективности воспроизведенных лекарственных препаратов, уметь соотносить результаты испытаний на растворение с клиническими данными и взаимодействовать с коллегами, отвечающими за экспертизу качества, для оценки обоснованности связи между разработанной формуляцией, результатами клинических исследований, валидацией процесса производства и процессом производства, при помощи которого будет производиться лекарственный препарат, выходящий на рынок.

Кроме того, к экспертизе не привлекаются практикующие врачи. Клинический опыт ныне работающих специалистов зачастую не соответствует современным медицинским знаниям, поскольку кадровый состав экспертов практически не обновляется, а практикующие клиницисты в экспертном учреждении не работают (это значимо в случае, если проводятся клинические исследования биоэквивалентности по клиническим конечным точкам).

Следует также отметить, что ни одно из направлений экспертизы (оценка качества лекарственного препарата и его производства, анализ биофармацевтических и клинических данных) не имеет биостатистических подразделений для обработки или перепроверки данных разработчиков. Кроме того, отсутствует подразделение, которое на систематической основе занималось бы оценкой биоаналитических данных, которые являются опорными в оценке фармакокинетических и некоторых фармакодинамических данных, важных для подтверждения биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов (14).

Наконец, отсутствует специализация экспертов по различным направлениям, которая имеет место в работе ведущих зарубежных регуляторов. Все эксперты универсальны и могут рассматривать документы почти на любые лекарственные препараты: оригинальные (любые терапевтические направления) и воспроизведенные, биотехнологические и иммунологические препараты, растительные и гомеопатические средства. Такой расширительный подход не позволяет добиться высокого качества в экспертизе. Профессиональная переподготовка и непрерывное обучение

экспертов не проводится. Все это сильно сказывается на уровне получаемых заключений.

Хотя документы ЕАЭС предусматривают повышение требований, предъявляемых к научной экспертизе, в том числе за счет введения шаблонов экспертных отчетов (на основе документов ЕМА), однако организационные вопросы все равно должны решаться на местах, и на момент написания отчета эта работа не ведется.

Кроме того, несмотря на то, что процедуры ЕАЭС работают с 2018 г., на сегодняшний день не было случая инициации внеплановых GCP-, GLP- или GMP-инспекций на основании находок экспертизы. Подобные внеплановые инспекции в порядке вещей за рубежом и служат мощным инструментом обеспечения достоверности данных. Хотя возможность назначения экспертами внеплановых инспекций по результатам экспертизы предусмотрена правилами ЕАЭС, де факто взаимодействие между экспертной организацией и инспекторами, каждый из которых является частью независимого регуляторного органа, не налажено. В результате механизм обеспечения достоверности данных, содержащихся в регистрационном досье, фактически не работает.

В дополнение к вышеуказанным проблемам в ЕАЭС сохраняются требования по составлению нормативной документации, на проверку которой тратится много времени и ресурсов специалистов в области фармацевтического качества. Нормативная документация — это документ, не существующий за рубежом. Он содержит требования к показателям качества лекарственного препарата и описание аналитических методик для проведения испытаний. Существование нормативной документации избыточно, поскольку дублирует разделы регистрационного досье, составляемого в формате общего технического документа.

Кроме того, большие усилия тратятся на предрегистрационную лабораторную оценку качества, которая проводится в отношении каждого регистрируемого лекарственного препарата (то есть является сплошной). По рекомендации ВОЗ от этого подхода целесообразно отказаться из-за неэффективности, недостоверности результатов и низкой ценности получаемых данных для принятия регуляторных решений (38). В большинстве стран предрегистрационная лабораторная экспертиза является высокоизбирательной и проводится редко, тогда как лабораторная оценка качества является важной составляющей пострегистрационного жизненного цикла (39). В результате существования таких избыточных предрегистрационных проверок в ЕАЭС/России большая часть экспертных ресурсов отвлекается на действия, которые не вносят реального вклада в оценку качества.

### 3.4. Фармакопея

В ЕАЭС предусмотрено создание собственной фармакопеи (40), (41). Важная функция фармакопеи — унификация методов анализа и базовых требований к лекарствам. Фармакопейные тексты играют важную роль для производителей воспроизведенных лекарственных препаратов в случае, если фармакопея содержит монографии на индивидуальные действующие вещества или даже лекарственные препараты. Правилами ЕАЭС предусмотрено, что Фармакопея ЕАЭС составляется на основании гармонизации с Европейской фармакопеей и рядом других ведущих мировых фармакопей. Фармакопея ЕАЭС составляется совместными силами государств-членов.

Часть статей фармакопеи ЕАЭС, которая готовится российскими представителями, представляет собой копию фармакопейных статей государственной фармакопеи России. При этом предписания государственной фармакопеи (ГФ) Российской Федерации не гармонизированы ни с одной из ведущих фармакопей; сама система фармакопейных требований не согласована с требованиями к разработке, производству и контролю лекарственных препаратов и их компонентов. Для государственной фармакопеи России характерна методологическая непоследовательность, поскольку отсутствуют четкие процедуры ее составления и пересмотра, методы обеспечения качества утверждаемых текстов, методология ее использования как инструмента контроля качества, подобно требованиям Ph. Eur. или USP. В частности, нигде в законодательстве не закреплена прямая связь между фармакопейными статьями и спецификациями.

Сам процесс подготовки и обновления ГФ, по мнению опрошенных экспертов, построен на переносе зарубежных фармакопейных текстов (USP, Ph. Eur., Международной фармакопеи) и произвольной подгонке описанных в них предписаний под нужды самых «слабых» игроков отечественной фармацевтической отрасли. При этом нет каких-либо дополнительных подтверждений того, что измененные критерии и методики остаются приемлемыми и пригодными для оценки безопасности и эффективности лекарств, стабильности и устойчивости производства. Изменения описания аналитических методов и конкретных методик, вносимые в исходные тексты зарубежных фармакопей при их переносе в ГФ, не подвергаются необходимой валидации — проверке межлабораторной воспроизводимости, — чтобы стать по-настоящему фармакопейными, то есть служить в качестве стандартов. Другими словами, тексты ГФ не выверяются с точки зрения метрологических требований, что лишает их научности и не позволяет обеспечивать контроль свойств и характеристик лекарственных препаратов и их компонентов. В результате создаются технические «псевдостандарты», не обеспечивающие безопасности, эффективности и качества лекарств.



Все эти недостатки автоматически перешли в некоторые фармакопейные тексты Фармакопеи ЕАЭС. В процессе публичного обсуждения текстов и их доработки часть расхождений с современными международными и европейскими фармакопейными нормами была исправлена, однако ряд проблем ГФ попал в Фармакопею ЕАЭС. Вместе с тем разделы фармакопеи ЕАЭС, которые были подготовлены экспертами Республики Беларусь и Республики Казахстан, полностью согласованы с текстами Европейской фармакопеи. Таким образом, сделан важный шаг в правильном направлении, однако он является недостаточным для создания прочной системы обеспечения качества воспроизведенных лекарственных препаратов.

### 3.5. Предложения по совершенствованию

Для исправления ситуации требуются разнонаправленные, но систематизированные меры, которые должны привести к созданию прочно функционирующей системы. Для этого требуется:

1. Устранить обозначенные выше пробелы в правилах ЕАЭС, чтобы единый рынок мог стабильно функционировать. Для этого требуется предусмотреть регистрацию одного лекарственного препарата одним заявителем и невозможность принятия расходящихся решений государствами-членами по аналогии с тем, как это сделано в Евросоюзе.
2. Максимально оперативно устранить технические препятствия и организовать планомерную подготовку кадров.
3. Принять недостающие документы для полноценного формирования регистрационного досье в формате общего технического документа и устранить пробелы в научно-технических стандартах либо путем принятия локальных документов, гармонизированных с международными требованиями, либо непосредственного признания международных стандартов в отсутствие локальных эквивалентов.
4. Отменить избыточные требования, не вносящие вклада в оценку безопасности, эффективности и качества: а) сплошную предрегистрационную лабораторную экспертизу и б) составление нормативной документации.
5. Сконцентрироваться на документальной экспертизе ключевых разделов регистрационного досье, посвященных разработке действующего вещества и лекарственного препарата, описанию и разработке процесса производства, установлению характеристик лекарственного препарата и его компонентов, а также разработке и обоснованию целостной стратегии контроля; организовать полноценную биофармацевтическую и биостатистическую экспертизу, а также создать полноценную связку между научной экспертизой и инспектированием.
6. Максимально полно гармонизировать Фармакопею ЕАЭС с Европейской фармакопеей и другими зарубежными фармакопеями в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей ЕАЭС.

## 4. Взаимозаменяемость

### 4.1. Критерии взаимозаменяемости

Вопросы взаимозаменяемости на уровне ЕАЭС не рассматриваются, поскольку признание некоторого лекарственного препарата в качестве взаимозаменяемого с другим лекарственным препаратом лежат не только в регуляторной плоскости, но также в плоскости фармакоэкономики и оценки технологий здравоохранения.

Взаимозаменяемость лекарственных препаратов — это социально-экономическая категория, являющаяся совокупностью терапевтической эквивалентности и фармакоэкономики. Большую роль в ней играют вопросы цены и доступности взаимозаменяемого лекарственного препарата. Взаимозаменяемый лекарственный препарат может быть не столь оптимален по вторичным характеристикам (например, по сроку годности, составу вспомогательных веществ, строению и внутренней организации лекарственной формы, если они не значимы для фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности) по сравнению с оригинальным лекарственным препаратом, однако это допускается в обмен на ценовую доступность.

В России признание взаимозаменяемости преследует исключительно экономические цели, практически не оставляя места научным критериям подтверждения терапевтической эквивалентности. При таком подходе из контекста выпадает необходимость получения пациентами эквивалентных альтернатив оригинальным лекарственным препаратам. Несоблюдение научных критериев делает препараты терапевтически неэквивалентными, а, значит, и невзаимозаменяемыми. В частности, критерии взаимозаменяемости сформулированы очень широко, что позволяет признать лекарственный препарат взаимозаменяемым по отношению ко второму гораздо легче, чем это возможно за рубежом.

Критерии взаимозаменяемости лекарственных препаратов в России установлены соответствующим постановлением Правительства Российской Федерации (42). Они сформулированы следующим образом:

- а) эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций или сопоставимость антигенного состава вакцин. Использование различных солей, эфиров, комплексов, изомеров, кристаллических форм и других производных одного и того же действующего вещества не является препятствием для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий

фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата;

- б) эквивалентность лекарственной формы. Под эквивалентными лекарственными формами понимаются разные лекарственные формы, имеющие одинаковые способ введения и способ применения, обладающие сопоставимыми фармакокинетическими характеристиками и фармакологическим действием и обеспечивающие также достижение необходимого клинического эффекта. Различия лекарственных форм не являются препятствием для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата;
- в) эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ лекарственного препарата. Различия составов вспомогательных веществ лекарственного препарата не являются препятствием для определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов, если при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или исследования терапевтической эквивалентности лекарственного препарата доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата для медицинского применения. При наличии клинически значимых различий фармакокинетики и (или) эффективности и безопасности лекарственного препарата взаимозаменяемость определяется с указанием на исключение отдельных групп пациентов;
- г) идентичность способа введения и способа применения;
- д) соответствие производителя лекарственного средства требованиям правил надлежащей производственной практики.

Вместе с тем, основной проблемой в признании взаимозаменяемости является не столько нечеткость критериев (например, методологически не проработаны такие критерии, как «эквивалентность фармацевтических субстанций» и «идентичность способа применения»), сколько (1) несоответствие многих воспроизведенных и гибридных лекарственных препаратов требованиям, предъявляемым к надлежащему производству (GMP), научно обоснованной разработке, и (2) некачественная оценка регистрационных досье на этапе экспертизы (см. разделы 1, 2 и 3). В результате многие лекарственные препараты являются некачественными или не соответствуют стандартам биоэквивалентности, однако формальный подход к научной экспертизе и инспектированию приводит к тому, что такие лекарственные препараты попадают на рынок и в итоге рассматриваются в качестве взаимозаменяемых, соответствуя критериям взаимозаменяемости лишь на бумаге.

## 4.2. Предложения по совершенствованию

Решающим фактором для обеспечения обоснованной взаимозаменяемости лекарственных препаратов в ЕАЭС/России является устранение проблем в области разработки и регулирования, перечисленных в разделах 1–3. Это позволит добиться выведения на рынок только качественных, безопасных и эффективных воспроизведенных лекарственных препаратов. Само выполнение критерия воспроизведенности означает автоматическое признание его взаимозаменяемости с оригинальным/референтным лекарственным препаратом, ради замены которого и разрабатывался воспроизведенный лекарственный препарат. В этом случае не будет нужды в отдельных процедурах признания взаимозаменяемости, которая вызывает больше вопросов и сложностей, чем упорядочивает ситуацию.

## Заключение

В рамках ЕАЭС для модернизации обращения лекарственных препаратов, включая воспроизведенные, создается система, основывающаяся на общепринятых научных и регуляторных принципах. С точки зрения сформулированных требований система закладывает прочную научную основу для доступа на рынок государств-членов ЕАЭС безопасных, эффективных и качественных воспроизведенных и гибридных ЛП, что является большим достижением в области охраны здоровья населения.

Вместе с тем, для реализации нового комплекса правил требуется приложить систематизированные усилия, чтобы глубоко уяснить суть новых требований, развернуть программы переподготовки, начиная с программ высшего профессионального образования, укрепить диалог между регуляторами, а также выделить дополнительные ресурсы для реализации новых требований, являющихся гораздо более масштабными, чем текущие национальные правила.

Кроме того, участники рынка фиксируют ряд системных и методологических проблем, которые требуется оперативно устранить, чтобы действующие правила заработали в оптимальном режиме. Это, с свою очередь, предполагает полный отказ от устаревших подходов к работе, обновление кадрового состава, готовность к более частым отказам в регистрации и невыдаче сертификатов GMP, а также к наказанию недобросовестных игроков, которые грубо нарушают правила, ставя под угрозу жизнь и здоровье пациентов.

Пока не будут приняты подобные системные меры, ожидать, что введение новых правил регулирования само по себе позволит решить существующие проблемы, не приходится.

Основные предложения по совершенствованию включают в себя:

1. систематизировать правоприменительную практику в ЕАЭС, в том числе обеспечить единообразное применение существующих научно-технических стандартов (в том числе в отношении валидации процесса производства), ввести недостающие стандарты (в частности, требования к примесям и вспомогательным веществам, требования к стратегии контроля качества и документы по фармацевтической разработке), принять регуляторные документы по назначению клинических исследований и инспектированию на соответствие правилам GCP и GMP исследуемых лекарственных препаратов и наладить контроль их соблюдения участниками рынка;
2. полностью перенять регуляторную модель ЕС, создав единую систему контроля за производством и импортом лекарственных препаратов и их компонентов;

3. упорядочить и повысить прозрачность процессов, в том числе процедуры лицензирования и инспектирования;
4. проводить контроль импортеров по требованиям, которые применяются в отношении производителей лекарственных препаратов, а не дистрибьюторов, в том числе обязать их обеспечить присутствие уполномоченного лица импортера на территории России/ЕАЭС;
5. применять одинаковые подходы в инспектировании к собственным и зарубежным производителям;
6. контролировать аудиторский след и применять пропорциональные санкции в отсутствие полной прозрачности всех действий на фармацевтическом производстве;
7. наладить взаимодействие между процедурами экспертизы регистрационных досье и инспектирования фармацевтических производств;
8. предусмотреть регистрацию одного лекарственного препарата одним заявителем и невозможность принятия расходящихся решений государствами-членами по аналогии с тем, как это сделано в Евросоюзе;
9. принять недостающие документы для полноценного формирования регистрационного досье в формате общего технического документа и устранить пробелы в научно-технических стандартах либо путем принятия локальных документов, гармонизированных с международными требованиями, либо непосредственного признания международных стандартов в отсутствие локальных эквивалентов;
10. отменить избыточные требования, не вносящие вклада в оценку безопасности, эффективности и качества: а) сплошную предрегистрационную лабораторную экспертизу и б) составление нормативной документации
11. сконцентрироваться на документальной экспертизе ключевых разделов регистрационного досье, посвященных разработке действующего вещества и лекарственного препарата, описанию и разработке процесса производства, установлению характеристик лекарственного препарата и его компонентов, а также разработке и обоснованию целостной стратегии контроля; организовать полноценную биофармацевтическую и биостатистическую экспертизу, а также создать полноценную связку между научной экспертизой и инспектированием;
12. гармонизировать Фармакопею ЕАЭС с Европейской фармакопеей и другими зарубежными фармакопеями в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей ЕАЭС
13. обновить программы высшего профессионального образования по образцу подготовки химических инженеров за рубежом;
14. модернизировать высшее фармацевтическое образование, чтобы готовить специалистов в области биодоступности и клинической фармакологии.

## ССЫЛКИ

1. **U.S. Food and Drug Administration.** Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Substances. *Official web site of the U.S. Food and Drug Administration.* [В Интернете] June 2009 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] <https://www.fda.gov/media/77324/download>.
2. —. Guidance for Industry ANDAs: Impurities in Drug Products. *Official web site of the U.S. Food and Drug Administration.* [В Интернете] November 2010 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] <https://www.fda.gov/files/drugs/published/ANDAs--Impurities-in-Drug-Products.pdf>.
3. **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.** ICH M7(R1): Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. *Official web site of the ICH.* [В Интернете] 31 March 2017 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf).
4. **European Medicines Agency.** Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. *Official web site of European Medicines Agency.* [В Интернете] 30 June 2012 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-guideline-setting-specifications-related-impurities-antibiotics\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-guideline-setting-specifications-related-impurities-antibiotics_en.pdf).
5. —. Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. *Official web site of European Medicines Agency.* [В Интернете] 19 June 2007 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-excipients-dossier-application-marketing-authorisation-medicinal-product-revision-2_en.pdf).
6. **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).** Pharmaceutical Development, Q8(R2). *Official Website of the ICH.* [В Интернете] 1 August 2009 г. [Цитировано: 9 June 2020 г.] [https://database.ich.org/sites/default/files/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf).
7. **Совет Евразийской экономической комиссии.** Решение № 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза". *Электронный фонд правовой и нормативной технической документации "Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 3 ноября 2016 г. [Цитировано: 10 декабря 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/456026099/>.
8. **European Commission.** EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. *Official web site of the European Commission.* [В Интернете] 10 December 2020 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en).

9. **Совет Евразийской экономической комиссии.** Решение № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза". *Электронный фонд правовой и нормативной технической документации "Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 3 ноября 2016 г. [Цитировано: 10 декабря 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/456026107/>.
10. **European Medicines Agency.** Guideline on the investigation of bioequivalence (Rev.1). *Official Website of European Medicines Agency*. [В Интернете] 20 January 2010 г. [Цитировано: 5 June 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).
11. **European Medicines Agency.** Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms. *Official web site of European Medicines Agency*. [В Интернете] 20 November 2014 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf).
12. —. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product - Revision 2. *Official web site of European Medicines Agency*. [В Интернете] 21 February 2013 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator_en.pdf).
13. **U.S. Food and Drug Administration.** Guidance for Industry: Topical Dermatologic Corticosteroids: in Vivo Bioequivalence. *Official web site of the U.S. Food and Drug Administration*. [В Интернете] June 1995 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] <https://www.fda.gov/media/70931/download>.
14. **European Medicines Agency.** Guideline on bioanalytical method validation. *Official web site of European Medicines Agency*. [В Интернете] 21 July 2011 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf).
15. —. Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions - Revision 1. *Official web site of European Medicines Agency*. [В Интернете] 21 November 2016 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf).



16. **Совет Евразийской экономической комиссии.** Решение № 19 "О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения". *Электронный фонд правовой и нормативной технической документации "Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 26 сентября 2017 г. [Цитировано: 10 декабря 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/456095627>.
17. **European Medicines Agency.** Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials - Revision 1. *Official web site of European Medicines Agency*. [В Интернете] 20 September 2017 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational_en.pdf).
18. **Совет Евразийской экономической комиссии.** Решение № 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза". *Электронный фонд правовой и нормативной технической документации "Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 3 ноября 2016 г. [Цитировано: 10 декабря 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/456026110/>.
19. **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.** ICH E6(R2): Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. *Official web site of the ICH*. [В Интернете] 9 November 2016 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
20. **Государственная дума Российской Федерации.** Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп.). *Электронный фонд правовой и нормативно-правовой информации Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 15 февраля 2020 г. [Цитировано: 15 февраля 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/902209774#>.
21. **European Parliament and Council of Europe.** 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. *EUR-Lex*. [В Интернете] 3 November 2001 г. [Цитировано: 1 February 2020 г.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1580547560573&uri=CELEX:02001L0083-20190726>.
22. **Eban, Katherine.** *Bottle of Lies: The Inside Story of the Generic Drug Boom*. s.l. : Ecco, 2019.

23. **World Health Organisation.** Guidelines for implementation of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce (WHO Technical Report Series, No. 863, 1996, Annex I). *Official website of the World Health Organisation*. [В Интернете] June 1997 г. [Цитировано: 9 July 2021 г.]  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63547/WHO\\_PHARM\\_82.4\\_Rev.5.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/63547/WHO_PHARM_82.4_Rev.5.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
24. **European Commission.** Commission Directive (EU) 2017/1572 of 15 September 2017 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use. *Official website of the European Commission*. [В Интернете] September 2017 г. [Цитировано: 15 February 2020 г.]  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/commission\\_directive\\_eu20171572.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/commission_directive_eu20171572.pdf).
25. —. EU Guidelines for GMP for medicinal products for human use; Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release. *Official web site of the European Commission*. [В Интернете] 12 October 2015 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.]  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/v4\\_an16\\_201510\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/v4_an16_201510_en.pdf).
26. **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH).** ICH Q7: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. *Official Website of the ICH*. [В Интернете] 10 November 2000 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.]  
[https://database.ich.org/sites/default/files/Q7\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q7_Guideline.pdf).
27. **European Commission.** Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. *Official web site of the European Commission*. [В Интернете] 3 October 2014 г. [Цитировано: 10 December 2020 г.] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf).
28. **World Health Organization.** Good regulatory practices: guidelines for national regulatory authorities for medical products, DRAFT. *Official website of the World Health Organization*. [В Интернете] October 2016 г. [Цитировано: 15 February 2020 г.]  
[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GoodRegulatoryPracticesPublicConsult.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodRegulatoryPracticesPublicConsult.pdf).
29. **World Health Organisation.** Summary Report of Preliminary Inspection Findings - Open Joint-Stock Company Pharmstandard - Ufa Vitamin Plant Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia. *Official website of the World Health Organisation*. [В Интернете] 23 June 2021 г. [Цитировано: 9 July 2021 г.]  
<https://extranet.who.int/pqweb/news/summary-report-preliminary-inspection-findings-open-joint-stock-company-pharmstandard-ufa>.

30. **Совет Евразийской экономической комиссии.** О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (с изменениями на 30 января 2020 года). *Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации "Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 30 января 2020 г. [Цитировано: 2 апреля 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/456026097>.
31. **European Commission.** Chapter 2 - Mutual Recognition / Volume 2A - Procedures for marketing authorisation. *Official web site of the European Commission*. [В Интернете] February 2007 г. [Цитировано: 11 December 2020 г.] [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a\\_chap2\\_2007-02\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf).
32. —. Chapter 3 - Union Referral Procedures / Volume 2A - Procedures for marketing authorisation. *Official web site of the European Commission*. [В Интернете] November 2018 г. [Цитировано: 11 December 2020 г.] [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a\\_chap3\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap3_en.pdf).
33. **International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.** ICH M4: Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use. *Official web site of the ICH*. [В Интернете] 15 June 2016 г. [Цитировано: 11 December 2020 г.] [https://database.ich.org/sites/default/files/M4\\_R4\\_\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4__Guideline.pdf).
34. —. ICH M4Q: The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use. Module 3 Quality. *Official website of the ICH*. [В Интернете] September 2002 г. [Цитировано: 15 February 2020 г.] [https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf).
35. —. ICH M4S: The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: safety. *Official web site of the ICH*. [В Интернете] 20 December 2002 г. [Цитировано: 11 December 2020 г.] [https://database.ich.org/sites/default/files/M4S\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf).
36. —. ICH M4E: The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: efficacy. *Official web site of the ICH*. [В Интернете] 15 June 2016 г. [Цитировано: 11 December 2020 г.] [https://database.ich.org/sites/default/files/M4E\\_R2\\_\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2__Guideline.pdf).
37. **European Commission.** Electronic Common Technical Document (eCTD): EU Module 1 Specification. *Official web site of the European Commission*. [В Интернете] November 2011 г. [Цитировано: 11 December 2020 г.] [http://esubmission.ema.europa.eu/eumodule1/docs/EU%20M1%201.4.1/EU%20M1%20v141\\_Spec%20\\_Nov2011\\_FINAL.pdf](http://esubmission.ema.europa.eu/eumodule1/docs/EU%20M1%201.4.1/EU%20M1%20v141_Spec%20_Nov2011_FINAL.pdf).

38. **World Health Organisation.** WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Fifty-second report; Annex 3, Considerations for requesting analysis of medicines samples. *Official web site of the World Health Organisation*. [В Интернете] 2018 г. [Цитировано: 11 December 2020 г.] [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TRS1010annex3.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS1010annex3.pdf?ua=1).
39. **European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare; European Medicines Agency.** 20 years of Sampling and Testing of Centrally Authorised Products. *Official web site of the European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare*. [В Интернете] December 2018 г. [Цитировано: 11 December 2020 г.] [https://www.edqm.eu/sites/default/files/report\\_20\\_years\\_of\\_cap.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/report_20_years_of_cap.pdf).
40. **Коллегия Евразийской экономической комиссии.** Решение № 119 "О Концепции гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза". *Электронный фонд правовой и нормативной технической документации "Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 22 сентября 2015 г. [Цитировано: 11 декабря 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/420303607>.
41. —. Решение № 121 "О Положении о Фармакопейном комитете Евразийского экономического союза". *Электронный фонд правовой и нормативной технической документации "Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 15 сентября 2015 г. [Цитировано: 11 декабря 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/420305424>.
42. **Правительство Российской Федерации.** Постановление № 1360 "О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения". *Электронный фонд правовой и нормативной технической документации "Консорциум "Кодекс"*. [В Интернете] 5 сентября 2020 г. [Цитировано: 11 декабря 2020 г.] <http://docs.cntd.ru/document/565687356>.
43. **World Health Organization.** Good Review Practices: Guidelines for National And Regional Regulatory Authorities. WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 9. *Official website of the World Health Organization*. [В Интернете] May 2015 г. [Цитировано: 15 February 2020 г.] <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21902en/s21902en.pdf>.