

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	5
Список сокращений	6
Введение	8
Глава 1. Регулирование фармацевтического рынка	9
1.1. Методы регулирования рынка обращения лекарственных препаратов	10
1.1.1. Формирование требований к субъектам обращения лекарственных препаратов	11
1.1.2. Формирование требований к лекарственным препаратам	15
1.1.3. Разработка лекарственных препаратов	15
1.1.4. Регистрация лекарственных препаратов	23
1.1.5. Регулирование цен на лекарственные препараты	25
1.1.6. Виды контроля на разных этапах жизненного цикла лекарственных средств	38
1.1.7. Разработка рекомендаций и стандартов лечения	39
1.1.8. Система обратной связи в здравоохранении	40
1.2. Принципы управления рисками	41
1.3. Понятие надлежащих практик в фармации	44
1.3.1. Надлежащая лабораторная практика	45
1.3.2. Инспекционный контроль в России	48
1.3.3. Инспекционный контроль проведения неклинических исследований в США	49
1.4. Риск-ориентированный подход в лекарственном обеспечении	50
1.4.1. Разработка лекарственных средств	50
1.4.2. Риск и качество	54
1.4.3. Контроль риска в аспекте эффективности и безопасности	57
1.5. Принципы управления рисками для качества	59
1.6. Управление рисками для качества на этапе распределения и назначения	59
1.6.1. Надлежащая дистрибьюторская практика	59
1.6.2. Надлежащая аптечная практика	60
1.7. Субъектность оценки рисков и регуляторного воздействия ..	64
Контрольные вопросы к главе 1	71

Глава 2. Системы обеспечения качества производства	
в жизненном цикле лекарственного средства	73
2.1. Принципы функционирования фармацевтической системы качества	77
2.2. Современный подход к фармацевтической разработке	104
2.3. Трансфер технологий	109
2.4. Регистрация лекарственных средств за рубежом	134
2.4.1. Получение одобрения на продажу в США	134
2.4.2. Заявка на утверждение нового исследуемого лекарственного препарата	134
2.4.3. Заявка на утверждение нового лекарственного препарата	136
2.4.4. Лекарства, отпускаемые без рецепта	137
2.4.5. Получение лицензии на биологический лекарственный препарат	138
2.4.6. Маркетинговая авторизация лекарственных препаратов в Европейском союзе	138
2.4.7. Лекарственные средства для педиатрии	144
2.5. Принципы управления рисками безопасного применения. Надлежащая практика фармаконадзора	145
Контрольные вопросы к главе 2	152
Список литературы	154

Глава 1

РЕГУЛИРОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА

Фармацевтический рынок, как и все рынки, подчиняется экономическим законам, а именно, формируется как баланс спроса и предложения. Однако при этом он имеет свои особенности, отличающие его от рынков других товаров: мировой масштаб, широкий ассортимент, длительный цикл разработки лекарственных средств (ЛС), большая наукоемкость, зависимость от сезона, эпидемий, стихийных бедствий и т.д.

Главная особенность рынка ЛС состоит в том, что конечный потребитель ЛС — пациент — не формирует рынок спроса на ЛС. Это обусловлено специфическими особенностями ЛС как товаров. Спрос на ЛС формируют специалисты в области здравоохранения, в первую очередь медицинские работники, которые оценивают ЛС с точки зрения основных характеристик: эффективность, безопасность, качество. Врачи формируют спрос на лекарственные препараты (ЛП) при разработке, определяя показания к применению, противопоказания, а в дальнейшем при назначении ЛП конкретному пациенту, исходя из его индивидуальных особенностей. Таким образом, пациент делегирует медицинскому работнику права на защиту своих интересов действовать исходя из его интересов. Врачи также формируют запрос на разработку новых ЛС, выявляя потребности пациентов и нежелательные последствия применения ЛП.

Другая сторона, формирующая спрос и предложение, — национальная и наднациональная системы здравоохранения. Во-первых, уполномоченные органы системы здравоохранения формируют спрос — это выражается в государственных закупках ЛП для общественных нужд. Во-вторых, они моделируют предложение, создавая требования к ЛП, выпускаемым в обращение, и к субъектам фармацевтического рынка, осуществляющим свою профессиональную деятельность на этом рынке. В-третьих, организация здравоохранения — потребитель ЛП при осуществлении государственных закупок ЛП. Все эти факторы необходимо учитывать при изучении рынка обращения ЛП. И наконец,

в фармацевтической отрасли помимо чисто экономического содержания важную социальную роль играют цены, поскольку они определяют доступность и уровень удовлетворения потребности населения и учреждений здравоохранения в ЛП, многие из которых относятся к социально значимым товарам. В связи с этим в России, как и во многих других странах, на фармацевтическом рынке осуществляется государственный контроль цен.

Международные стратегии регулирования рынка обращения ЛП формируют такие международные организации, как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Международный совет по стандартизации лекарственных средств (International Conference on Harmonisation, ICH), Организация экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), Совет международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences CIOMS), а также регулирующие органы стран с развитой регуляторной системой. Так, стратегия Европейского союза (Евросоюза — ЕС) определяет шесть приоритетных областей в соответствии с дорожной картой Европейской комиссии по фармацевтической стратегии для Европы:

- 1) наличие и доступность лекарств;
- 2) аналитика данных, цифровые инструменты и цифровая трансформация;
- 3) инновации;
- 4) устойчивость к противомикробным препаратам и другие возникающие угрозы здоровью;
- 5) проблемы цепочки поставок;
- 6) устойчивость сети и операционное превосходство.

1.1. МЕТОДЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ РЫНКА ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Выделяют следующие методы регулирования рынка обращения ЛП за счет моделирования спроса и предложения.

1. Формирование требований к субъектам обращения ЛП. К таким требованиям относятся: лицензирование фармацевтического производства, предприятий оптовой и розничной торговли, медицинских учреждений; аккредитация лабораторий, осуществляющих разработку ЛП, медицинских учреждений, проводящих клинические исследования, лабораторий, проводящих испытания обращаемых ЛП.

2. Формирование требований к ЛП. К таким требованиям можно отнести требования к проведению разработки ЛП, процедуры экспертизы

и регистрации ЛП, постоянное подтверждение качества ЛП при вводе в гражданский оборот, выборочный контроль на рынке.

3. Регулирование цен на ЛП.

4. Контроль ЛП на каждом этапе обращения ЛП и контроль субъектов обращений ЛП.

5. Разработка рекомендаций и стандартов лечения для медицинских учреждений.

6. Формирование системы обратной связи. Вся система здравоохранения, включая систему фармаконадзора, собирающая и интерпретирующая последствия применения ЛП как на уровне отдельного пациента (персонализированный подход), так и на уровне всего общества, системы здравоохранения в целом.

1.1.1. Формирование требований к субъектам обращения лекарственных препаратов

Этот инструмент регулирования — один из наиболее важных, так как высокий уровень профессиональных умений и навыков субъектов обращения ЛС, входящих в систему лекарственного обеспечения населения, имеет решающее значение для эффективности всей системы здравоохранения. Следует понимать, что среда, в которой рождаются и конкурируют частные предприятия, в значительной степени определяется структурой ответственности и ограничений, установленных государственным регулированием, и что высококачественное регулирование способствует экономическому росту государства в целом и эффективному использованию экономических ресурсов. Рынок обращения ЛП можно разделить на уровни в хронологическом порядке их прохождения на протяжении жизненного цикла.

Уровень «Разработка ЛП» — исследовательские лаборатории, проводящие доклинические (ДИ)/неклинические исследования (НИ), должны руководствоваться принципами надлежащей лабораторной практики (good laboratory practice, GLP).

Уровень «Фармацевтическое производство» — лицензирование фармацевтического производства, сертификация производственной площадки на соответствие правилам надлежащей производственной практики (good manufacturing practice, GMP).

Уровень «Предприятия оптовой торговли» — дистрибьюторы — лицензирование на право заниматься фармацевтической деятельностью, соответствие правилам надлежащей дистрибьюторской практики (good distribution practice, GDP).

Уровень «Предприятия розничной торговли» — аптечные организации — лицензирование на право заниматься фармацевтической деятельностью, соответствие правилам надлежащей аптечной практики (good pharmacy practice, GPP).

Уровень «Медицинские учреждения» — лицензирование на право осуществлять медицинскую деятельность, аккредитация на проведение клинических исследований, соответствие правилам надлежащей клинической практики (good clinical practice, GCP).

Уровень «Испытательные лаборатории» — аккредитация на проведение конкретных показателей качества ЛП в соответствии с нормативной документацией.

Разграничение полномочий государственных уполномоченных органов в России указано в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Полномочия государственных органов в России в части лекарственного обеспечения

Полномочия	Уполномоченный орган
1. Проведение в России единой государственной политики в области обеспечения ЛП граждан в России	Минздрав России
2. Осуществление государственного контроля (надзора) в сфере обращения ЛС	Росздравнадзор, Роспотребнадзор
3. Лицензирование производства ЛС в соответствии с законодательством России	Минпромторг России
4. Лицензирование фармацевтической деятельности в соответствии с законодательством России	Росздравнадзор
5. Организация экспертизы ЛС, этической экспертизы возможности проведения клинического исследования ЛП для медицинского применения, экспертизы документов, представленных для определения возможности рассматривать ЛП для медицинского использования при государственной регистрации в качестве орфанного ЛП ¹	ФГБУ «НЦЭСМП» по поручению Минздрава России
6. Организация проведения комплексной оценки ЛП в целях принятия решений о возможности включения ЛП в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи или исключения его из указанных перечня, актов и документов	Минздрав России
7. Выдача разрешений на проведение клинических исследований ЛП, ведение реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований ЛП	Минздрав России

Продолжение табл. 1.1

Полномочия	Уполномоченный орган
8. Государственная регистрация ЛП, ведение государственного реестра ЛС	Минздрав России
9. Организация и/или проведение инспектирования субъектов обращения ЛС на соответствие правилам надлежащей лабораторной практики	Минздрав России
10. Организация и/или проведение инспектирования субъектов обращения ЛС на соответствие правилам надлежащей клинической практики	Минздрав России
11. Организация и/или проведение инспектирования субъектов обращения ЛС на соответствие правилам надлежащей практики хранения и перевозки ЛП, правилам надлежащей дистрибьюторской практики	Минпромторг России
12. Организация и/или проведение инспектирования субъектов обращения ЛС на соответствие правилам надлежащей аптечной практики	Росздравнадзор
13. Организация и/или проведение инспектирования субъектов обращения ЛС на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики, выдача заключений о соответствии производителя ЛС требованиям правил надлежащей производственной практики	Минпромторг России
14. Установление порядка ведения и ведение государственного реестра заключений о соответствии производителя ЛС требованиям правил надлежащей производственной практики	ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Минпромторга России
15. Государственная регистрация установленных производителями ЛП предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие ЛП и ведение государственного реестра предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП	Росздравнадзор
16. Согласование проектов решений органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации об установлении и/или изменении предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями ЛП, на ЛП, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП	Росздравнадзор

Продолжение табл. 1.1

Полномочия	Уполномоченный орган
17. Установление порядка ввоза ЛС в Российскую Федерацию и вывоза лекарственных средств из Российской Федерации	Минздрав России
18. Выдача, установление порядка выдачи и формы документа, который подтверждает, что производство ЛП осуществлено в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики, и подлежит представлению по требованию уполномоченного органа страны, в которую ввозится ЛП	Минпромторг России
19. Выдача, установление порядка выдачи и формы документа, содержащего сведения о стадиях технологического процесса производства ЛС для медицинского применения, осуществляемых на территории Евразийского экономического союза	Минпромторг России
20. Аттестация и сертификация специалистов. Департамент медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении	Минздрав России
21. Осуществление фармаконадзора	Росздравнадзор
22. Получение по запросам уполномоченного федерального органа исполнительной власти от органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, а также от субъектов обращения ЛС для медицинского применения информации по вопросам установления и применения цен на ЛП и надбавок к ним	Росздравнадзор
23. Утверждение правил надлежащей лабораторной практики, правил надлежащей клинической практики, правил надлежащей производственной практики, правил надлежащей практики хранения и перевозки ЛП, правил надлежащей дистрибьюторской практики, правил надлежащей аптечной практики, правил надлежащей практики фармаконадзора ЛП для медицинского применения	Правительство РФ
24. Установление порядка формирования регистрационного досье на ЛП и требований к документам в его составе	Правительство РФ, Минздрав России

Окончание табл. 1.1

Полномочия	Уполномоченный орган
25. Утверждение правил рационального выбора наименований ЛП для медицинского применения. Утверждение перечня наименований лекарственных форм. Формирование реестра типовых инструкций по медицинскому применению взаимозаменяемых ЛП. Утверждение требований к инструкции по медицинскому применению ЛП и к инструкции по ветеринарному применению ЛС	Минздрав России

¹ Лекарственные препараты, разработанные для лечения редких заболеваний.

Примечание: ЛП — лекарственный препарат; ЛС — лекарственное средство.

1.1.2. Формирование требований к лекарственным препаратам

Это требования к проведению разработки ЛП, экспертиза и регистрация ЛП, постоянное подтверждение качества ЛП.

Регулирование требований, предъявляемых к ЛП, — ключевой фактор в стратегии лекарственного обеспечения населения. Формированием критериев оценки ЛП занимаются также организации международного и наднационального уровня: ВОЗ, ИСН, Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO), CIOMS и др.

В России требования к ЛП предъявляют на этапе разработки и коммерческого обращения. Обязательные условия обращения ЛП на рынке — государственная регистрация и ввод в гражданский оборот каждой серии зарегистрированного ЛП, обязательная маркировка ЛП.

1.1.3. Разработка лекарственных препаратов

Согласно отчету «Фармацевтические исследования и производители Америки» (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) «Биофармацевтические исследования и разработки: процесс создания новых лекарств» (Biopharmaceutical Research & Development: The Process behind new Medicines), ЛП требуется в среднем не менее 10 лет, чтобы пройти путь от открытия до рынка при средней стоимости разработки 2,6 млрд долл. При этом вероятность того, что ЛП, поступающий на клинические испытания, в итоге будет одобрен, составляет менее 12%. На основании ДИ биологически активные вещества