

Развитие регуляторных требований по регистрации лекарственных средств в мире и Украине.

С.В.Сур,

Семинар «Результаты 14-го раунда

Программы профессионального тестирования лабораторий»

Киев, 15 мая 2018 г.

Розничный рынок ЛС

ТОП-20 компаний, 2017г.

	Компания	Денежное выражение					Натуральное выражение				
		млн. грн.	GR к аппг, %	Доля, %	Infl. index	млн. \$	GR к аппг, %	млн. упак.	GR к аппг, %	Доля, %	Ранг
1	Фармак	3 738,61	21,49%	6,11%	9,15%	140,41	16,73%	83,94	-2,14%	7,53%	2
2	Артериум	2 631,34	17,17%	4,30%	9,55%	98,79	12,53%	82,35	4,05%	7,39%	3
3	Дарница	2 521,91	15,57%	4,12%	7,72%	94,75	11,04%	166,44	3,89%	14,93%	1
4	Sanofi	2 421,28	16,45%	3,96%	2,16%	90,92	11,85%	19,44	6,81%	1,74%	13
5	Teva	2 345,72	20,69%	3,84%	8,60%	88,12	15,93%	26,04	14,32%	2,34%	11
6	Berlin-Chemie	2 317,44	19,30%	3,79%	7,43%	87,08	14,65%	17,47	6,49%	1,57%	16
7	Здоровье	1 655,98	10,44%	2,71%	5,84%	62,18	6,06%	56,72	0,38%	5,09%	5
8	КВЗ	1 578,91	22,48%	2,58%	2,09%	59,26	17,68%	56,86	9,13%	5,10%	4
9	Takeda	1 546,26	20,66%	2,53%	10,35%	58,09	16,04%	9,03	11,34%	0,81%	28
10	KRKA	1 506,68	28,15%	2,46%	4,15%	56,57	23,13%	12,33	21,65%	1,11%	20
11	Кусум Фарм	1 377,08	30,64%	2,25%	5,98%	51,75	25,57%	17,99	14,69%	1,61%	14
12	Юрия-Фарм	1 353,82	28,22%	2,21%	17,78%	50,83	23,24%	27,99	-1,44%	2,51%	10
13	Sandoz	1 319,06	18,07%	2,16%	7,24%	49,50	13,33%	9,50	11,94%	0,85%	26
14	Gedeon Richter	1 052,87	0,41%	1,72%	-6,26%	39,55	-3,55%	7,00	6,82%	0,63%	36
15	Acino	1 024,76	29,89%	1,68%	7,42%	38,50	24,87%	12,16	5,77%	1,09%	21
16	Servier	1 019,77	23,71%	1,67%	5,67%	38,31	18,87%	6,43	13,57%	0,58%	40
17	БХФЗ	984,87	12,85%	1,61%	-0,66%	36,96	8,31%	35,93	-3,05%	3,22%	7
18	Stada	944,63	9,58%	1,54%	10,56%	35,47	5,20%	10,89	-9,39%	0,98%	25
19	Bayer CH	914,49	13,88%	1,50%	9,73%	34,35	9,43%	6,89	3,18%	0,62%	37
20	GSK	880,78	8,84%	1,44%	4,65%	33,07	4,44%	6,50	-0,86%	0,58%	39
ТОП-20		33 136,26	18,55%	54,19%	6,76%	1 244,46	13,88%	671,91	3,69%	60,29%	
Рынок		61 152,51	20,81%	100,00%	6,22%	2 296,49	16,06%	1 114,48	6,53%	100,00%	

- Выход на новые рынки
- Сохранение и улучшение позиций в Украине и на традиционных рынках
- Вхождение в систему возмещения стоимости ЛС (реимбурсации) в Украине
- Внедрение e-CTD (обязательный формат ЕС, ближайшая перспектива в Украине)
- Сериализация – 2D код с информацией о каждой упаковке ЛС (обязательный формат ЕС с 2019 г.)

Страны, в которых зарегистрированы
продукты компании:

1. Украина
2. Узбекистан
3. Россия
4. Казахстан
5. Беларусь
6. Вьетнам
7. Азербайджан
8. Молдова
9. Армения
10. Грузия
11. Киргизстан
12. Таджикистан
13. Мьянма
14. Сербия
15. Туркмения
16. Канада (3 ДД)
17. Албания
18. Македония
19. Босния и Герцеговина

Около 750 позиций
(продукт+рынок)





ICH (Международная конференция по гармонизации технических требований к ЛС для человека)

Mission - Harmonisation for Better Health

ICH is unique in bringing together the regulatory authorities and pharmaceutical industry to discuss scientific and technical aspects of drug registration. Since its inception in 1990, ICH has gradually evolved, to respond to the increasingly global face of drug development.

ICH's mission is to achieve greater harmonisation worldwide to ensure that safe, effective, and high quality medicines are developed and registered in the most resource-efficient manner.

Harmonisation is achieved through the development of ICH Guidelines via a process of scientific consensus with regulatory and industry experts working side-by-side. Key to the success of this process is the commitment of the ICH regulators to implement the final Guidelines.

ICH was established as an international non-profit Association under Swiss law on October 23, 2015.

<http://www.ich.org/home.html>

Founding Regulatory Members

- EC, Europe
- FDA, USA
- MHLW/PMDA, Japan

Founding Industry Members

- EFPIA
- JPMA
- PhRMA

Standing Regulatory Members

- Health Canada, Canada
- Swissmedic, Switzerland

Regulatory Members

- ANVISA, Brazil
- CDFA, China
- HAS, Singapore
- MFDS, Republic of Korea

Industry Members

- BIO
- IGBA
- WMSI

Standing Observers

- IFMPA
- WHO

Legislative or Administrative Authorities

- CDSCO, India
- CECMED, Cuba
- COFEPRIS, Mexico
- INVIMA, Colombia
- SAHPA, South Africa
- National Center, Kazakhstan
- Roszdravnadzor, Russia
- TFDA, Taipei
- TGA, Australia

Regional Harmonisation Initiatives (RHIs)

- APEC
- ACEAN
- EAC
- GHC
- PANDRH
- SADC

International Pharmaceutical Industry Organisation

- APIC

International Organisation regulated or affected by ICH Guideline(s)

- Bill & Melinda Gates Foundation
- CIOMS
- EDOM
- IPEC
- PIC/S
- USP

ICH Guidelines

The ICH topics are divided into four categories:

■ **Quality (Q)**

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.

■ **Safety (S)**

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability: the single most important cause of drug withdrawals in recent years.

■ **Efficacy (E)**

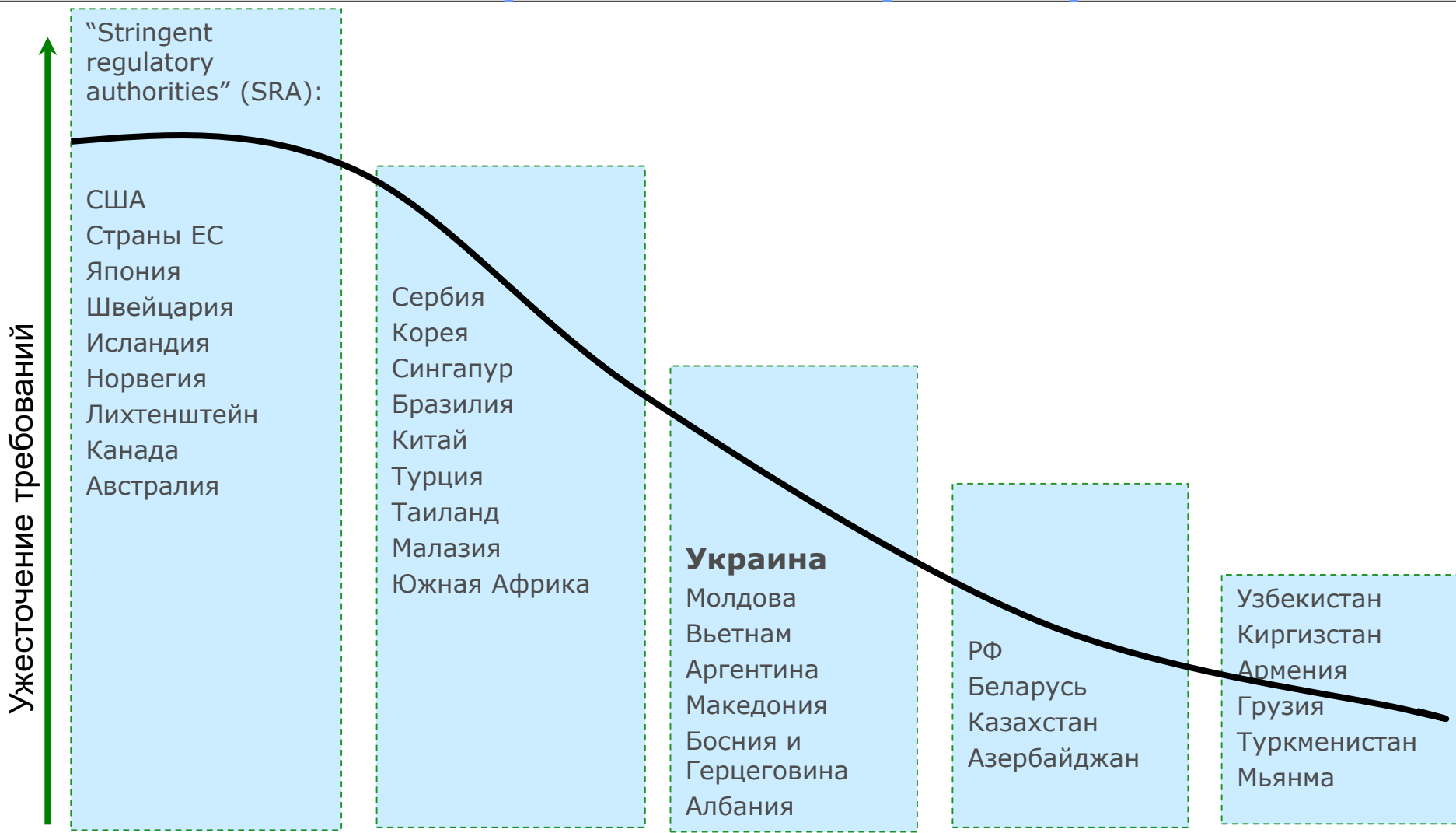
The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.

■ **Multidisciplinary (M)**

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).



Градиент регуляторных требований к регистрации ЛС



“A regulatory authority which is:

- *a member of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), being the European Commission, the US Food and Drug Administration and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan also represented by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (as before 23 October 2015); or*
- *an ICH observer, being the European Free Trade Association, as represented by Swissmedic, and Health Canada (as before 23 October 2015); or*
- *a regulatory authority associated with an ICH member through a legally-binding, mutual recognition agreement, including Australia, Iceland, Liechtenstein and Norway (as before 23 October 2015).”*

WHO TRS 1003, Fifty first report, July 2017

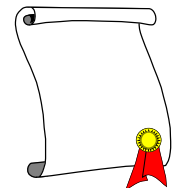
http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_1003_full-version.pdf?ua=1

Гармонизация требований в соответствии с Рекомендациями ICH,

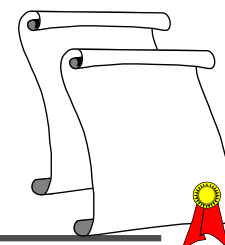
- Для оригинальных ЛС:
 - повышение требований к доказательству эффективности и безопасности, с особым вниманием к новым биотехнологическим продуктам
 - разработка подходов к ДИ и КИ ИМН (Medical Devices), количество ММКИ которых существенно увеличилось в последние годы
- Для генериков:
 - акцент на качество АФИ и вспомогательных веществ,
 - доказательство биоэквивалентности с правильным референтным ЛС
- Качество – взаимное признание инспекций GMP и отчетов по оценке РД, внедрение подхода управления рисками в систему GMP,
- Мультидисциплинарные – целостность данных (Data integrity), e-CTD, e-submission, индивидуальный код для каждой упаковки (сериализация)

- Указ Президента Украины от 11.06.98 № 615/98 «Об утверждении стратегии интеграции Украины в Европейский Союз»
- Общегосударственная программа адаптации законодательства Украины к законодательству Европейского Союза, утвержденная Законом Украины от 18 марта 2004 г. № 1629-IV – достижение соответствия правовой системы Украины *acquis communautaire* с учетом критериев, которые выдвигаются ЕС к государствам, намеревающимся вступить в него.
- Соглашение об ассоциации Украины с ЕС (2014)

- Закон «О лекарственных средствах» № 123/96-ВР от 27.04.1996
- Создана национальная система фармаконадзора (с 1997)
- Государственная фармакопея Украины, гармонизированная с ЕР (с 2001)
- Гос.система для быстрого изъятия субстандартных и ФЛС (с 2001)
- GMP - тексты, процедуры, инспекторат (с 2003)
- Внедрение рекомендаций ВОЗ по регистрации генерических ЛС, в т.ч. процедур «biowaiver» и КИ биоэквивалентности на здоровых добровольцах (с 2007)
- **Обязательные требования GMP в лицензионные условия для производства ЛС (с 2010)**
- **Украинский инспекторат GMP – член PIC/S (с 2011)**
- Обязательные требования GLP, GCP, GDP (с 2011)
- Внедрение рекомендаций ICH Q8, Q9 и Q10 (с 2011)



- **Регистрация ЛС – при подтверждении GMP украинским РО (с 2012)**
- **Процедура лицензирования импорта ЛС (с 2012)**
- **Государственная фармакопея Украины - член EP (с марта 2013)**
- **Импорт ЛС - при подтверждении GMP украинским РО (с февр. 2013)**
- **Бессрочная перерегистрация ЛС на основе данных ФН (с 2014)**



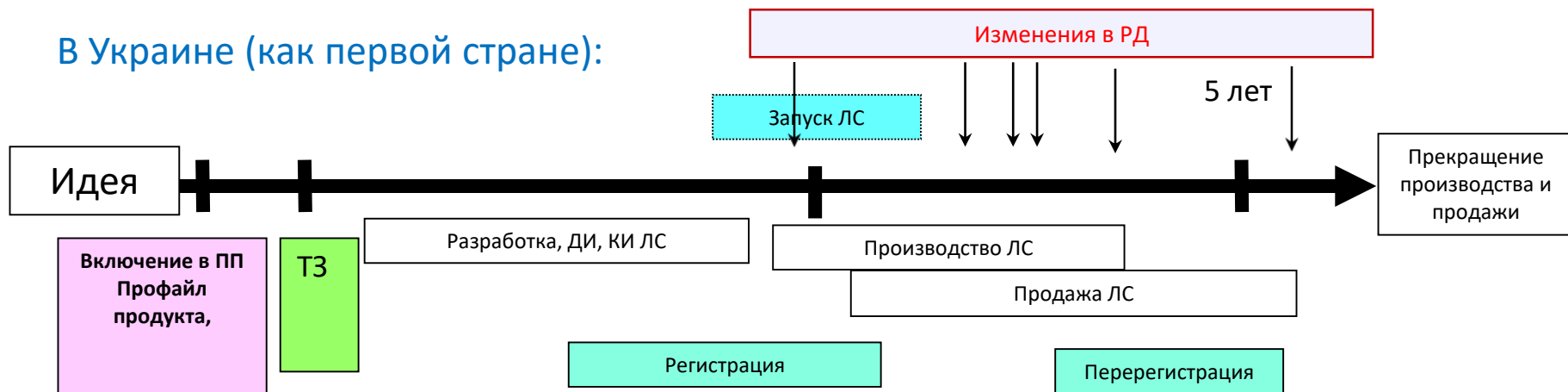
- Постепенная гармонизация с требованиями ЕС
- Неожиданные популистские новеллы (например упрощенная процедура регистрации ЛС, на основании только факта регистрации ЛС в США, Австралии, Японии, Канаде и др.).
- С 2016 г. политическое решение МОЗ (не оформленное юридически) не проводить регистрацию, перерегистрацию ЛС и внесение изменений в РД если Заявитель или производитель ЛС – резидент РФ. Подобная ситуация в Гослекслужбе относительно инспектирования или подтверждения GMP для предприятий в РФ.
- Наличие устаревших требований регистрации как ЛС АФИ, ин-балков.
- Излишние ограничения для регистрации биологических ЛС (относительно АФИ, ин-балков и др.)

- Возможность использования АФИ, произведённых не в соответствии с GMP PIC/S
- Возможность предоставлять подтверждение производства ЛС в условиях GMP после завершения специализированной экспертизы РД, а не вместе с подачей заявки на регистрацию
- Возможность регистрации ЛС без наработки полномасштабных промышленных серий (ПС)
 - Предоставление в РД Протоколов валидации технологического процесса (ТП) на ПП (*в ЕС должны быть представлены как протоколы, так и отчеты о валидации ТП на ПС*)
 - В разделе «Фармацевтическая разработка» не требуется предоставлять информацию о масштабировании ТП до ПС (ЛС-ОПС-ПС)
 - Достаточно предоставлять отчет об изучении стабильности ЛС только на 2 ЛС и 1 ОПС (*в ЕС должны быть представлены результаты изучения стабильности ПС*)
 - Допускается проведение КИ для ОПС (*в ЕС – КИ размещаются только для ПС, наработанных в условиях GMP*)

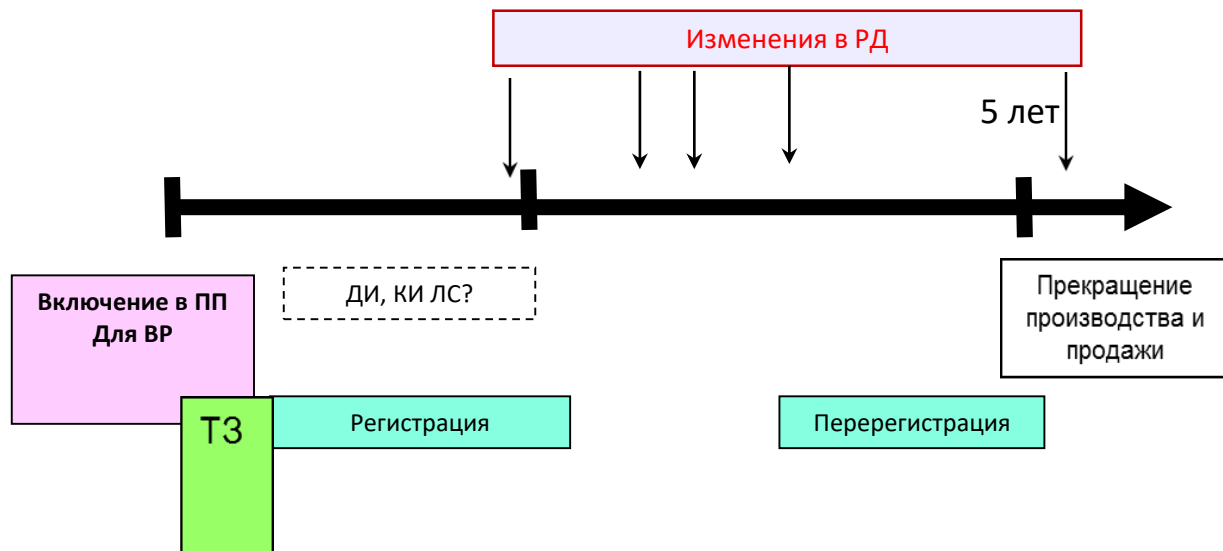
- Мораторий на проверки бизнеса контролирующими организациями (с 2014, продлевается КМУ каждый год). С февраля 2018 Гослекслужба возобновила проверки.
- НДС 7 % для ЛС с 2015 (до этого 0 % НДС)
- Централизованные закупки ЛС международными организациями (UNICEF, UNDP и Crown Agents) по поручению КМУ с НДС 0 % для закупаемых ЛС
- Упрощенная процедура регистрации (подача короткого перечня документов; очень короткая длительность - 13-55 дней, не предусмотрена экспертиза РД) для ЛС:
 - Закупаемых МО в соответствии с соглашениями между МЗ и МО;
 - Зарегистрированными РО США, Швейцарии, Японии, Австралии, Канады и странами ЕС для использования в этих странах
- Система возмещения стоимости ЛС стартовала с 1 апреля 2017 г.:
 - 21 МНН для лечения артериальной гипертензии, астмы и диабета 2 типа;
 - Выделенный бюджет на 2017 г. составил 627 млн грн. (менее 1 % от объема рынка)

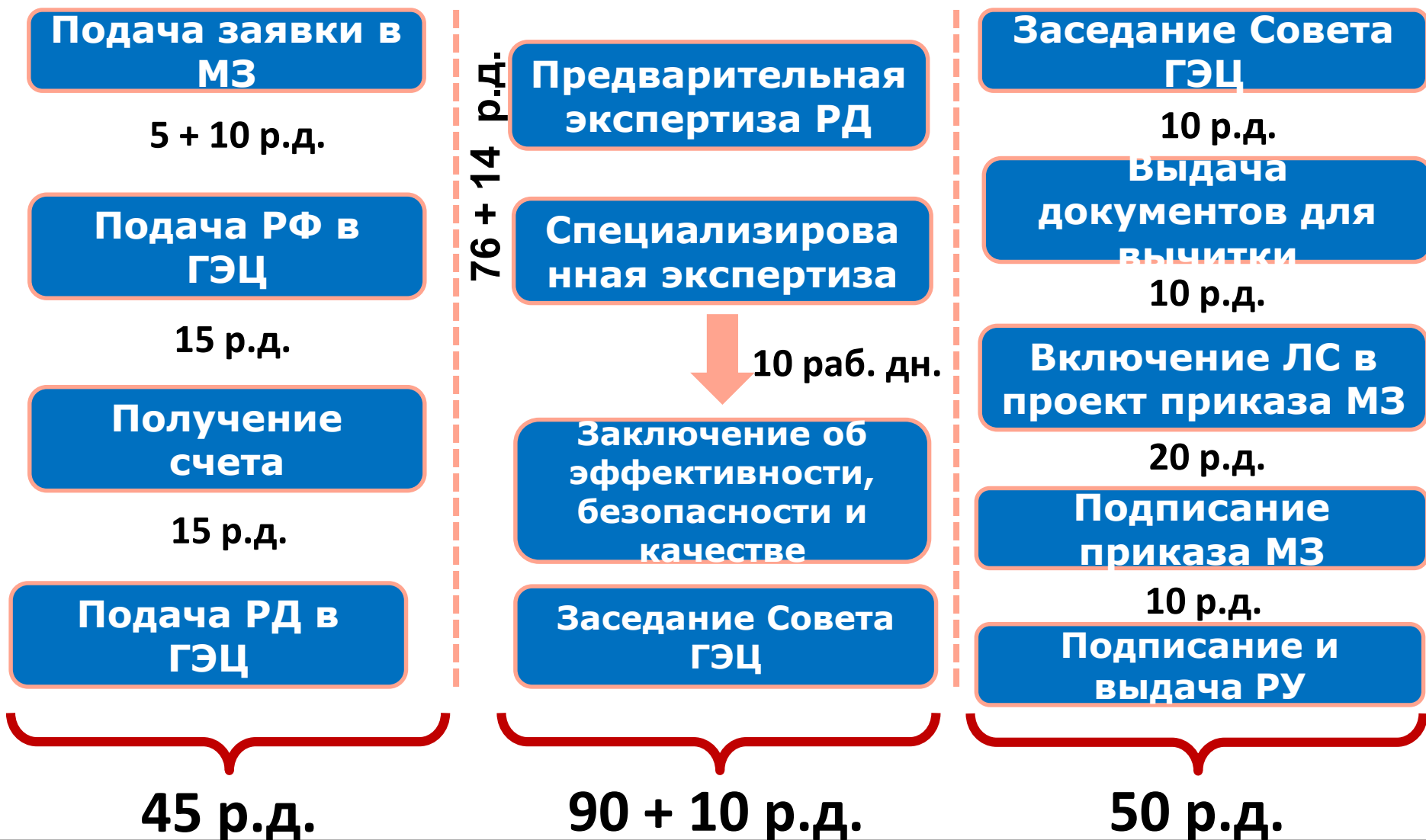
- Гармонизация регуляторных требований в рамках ЕАЭС (РФ, РБ, РК, Армения, Киргизия) – фактически на основе требований ЕС
 - Общий формат РД (СТД)
 - Гармонизированные процедуры регистрации, в перспективе – взаимное признание через централизованную процедуру (с 20121 г.)
 - Инспекции GMP зарубежных ПЦ (РБ, РФ), непризнание отчетов PIC/S
 - Требование локальных КИ (РБ, РФ)
- РУз, Таджикистан – медленное развитие с учетом регуляторных требований ЕАЭС и ЕС
- Азербайджан - медленное развитие с учетом регуляторных требований ЕС
- Молдова – быстрая гармонизация с ЕС, помощь Румынии
- Грузия – упрощенные требования, признание регистрации ЛС в ЕС и США
- Туркменистан – отсутствие развития, ухудшенный вариант системы регистрации СССР

В Украине (как первой стране):



На внешнем рынке:





Без стоп-часов (без замечаний ГЭЦ):

$45 + 14 + 76 + 10 + 50$ раб. дн. = 195 раб. дн. = **9,4 мес.**

Со стоп-часами (при быстрой подготовке ответов на замечания):

$45 + 14 + (\text{от } 95 \text{ до } 110) + 10 + 50$ раб. дн. = 214–229 раб. дн = **10,3*–11,0 мес.**

** в рамках регистрации ЛС запрос от номенклатурной комиссии будет получен (как минимум правки корректора)*

Рейтинг 2017 г. (розн.)	Компания	Количество зарегистрированных ЛС Наименование ЛС (+дозы, упаковки)					
		2013	2014	2015	2016	2017	Всего
1	Фармак	9 (13)	16 (18)	12 (18)	16 (26)	15 (24)	68 (92)
2	Артериум	4 (5)	7 (16)	8 (16)	6 (8)	3 (3)	28 (48)
3	Дарница	2 (2)	8 (8)	2 (2)	6 (8)	7 (11)	25 (31)
7	Здоровье г.к.	13 (19)	15 (25)	3	8	24 (27)	63 (82)
8	КВЗ	0	5 (7)	1	5 (8)	1 (2)	13 (18)
11	Кусум Фарм	1 (3)	0	0	1	0	2 (5)
12	Юрия-Фарм	6 (7)	9 (10)	8	4	5 (8)	32 (37)
15	Асіно	8 (14)	8 (12)	1 (2)	2 (3)	2 (4)	21 (35)
17	БХФЗ	0	2 (4)	2 (3)	2 (3)	6 (9)	12 (19)

*Украинские компании из ТОП-20