

**Ответы на часто задаваемые вопросы
от Контрольно-организационного Управления ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России
по итогам конференции «РегЛек-2022» с 16 по 18 ноября 2022 года**

1. Рекомендации по подаче электронного досье в рамках расширения регистрации.

Согласно определению Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 (далее – Правила) "изменение, требующее новой регистрации" или "расширение регистрации" – изменения, перечисленные в дополнении I и удовлетворяющие условиям, описанным в нем.

В свою очередь в Дополнении I Приложения № 19 к Правилам перечислены случаи отнесения изменений к вышеуказанному типу, а именно:

1) изменения активных фармацевтических субстанций:

- замена активной фармацевтической субстанции, полученной путем химического синтеза, другой солью (эфиром, комплексом, производным) с той же активной частью молекулы действующего вещества при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;
- замена активной фармацевтической субстанции другим изомером, другой смесью изомеров, смесью отдельных изомеров (например, рацемата на единственный энантиомер) при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;
- замена биологической активной фармацевтической субстанции на другую с несколько измененной молекулярной структурой при отсутствии существенных различий по эффективности и (или) безопасности, за исключением изменений активной фармацевтической субстанции сезонной, препандемической или пандемической вакцины для профилактики гриппа человека;
- модификации вектора, используемого для получения антигена или исходного материала, включая новый главный банк клеток из другого источника при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;
- новый лиганд или связывающий механизм радиофармацевтического лекарственного препарата при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;
- изменение экстрагента или соотношения растительного сырья и растительной фармацевтической субстанции при отсутствии значимых различий в эффективности и (или) безопасности;

2) изменения дозировки, лекарственной формы или пути введения:

- изменение биодоступности;
- изменение фармакокинетики, например, скорости высвобождения;
- изменение или добавление новой дозировки (активности);

- изменение или добавление новой лекарственной формы;
- изменение или добавление нового пути введения (при парентеральном введении следует различать внутриартериальный, внутривенный, внутримышечный, подкожный и другие пути введения).

На практике наиболее часто встречаются изменения, указанные в пункте 2, а именно: изменения дозировки, лекарственной формы или пути введения.

С учетом того, что конкретных указаний о подготовке электронного досье для каждого из видов расширения регистрации в Правилах и других нормативных правовых актах ЕАЭС не приведено, экспертное учреждение во исполнение совокупности положений нормативных правовых актов ЕАЭС рекомендует:

- ✓ в случае **изменения** лекарственной формы или пути введения предоставлять в рамках соответствующего заявления на внесение изменений следующую версию (последовательность) электронного регистрационного досье.

Например:

- таблетки покрытые оболочкой (актуальная версия 0008) в рамках изменения **меняется** на таблетки, покрытые **кишечнорастворимой** оболочкой – необходимо предоставить последовательность 0009;
- раствор для внутривенного введения (актуальная версия 0009) в рамках изменения **меняется** на раствор для внутривенного и **внутримышечного** введения – необходимо предоставить последовательность 0010;
- ✓ в случае **добавления** лекарственной формы или пути введения предоставлять в рамках соответствующего заявления на внесение изменений новую ветвь версий (последовательностей) электронного регистрационного досье:
 - таблетки покрытые оболочкой (актуальная версия 0008) в рамках изменения **добавляется** еще одна лекарственная форма - таблетки, покрытые **кишечнорастворимой** оболочкой – необходимо предоставить последовательность 0000;
 - раствор для внутривенного введения (актуальная версия 0009) в рамках изменения **добавляется** еще одна лекарственная форма **раствор для приема внутрь** – необходимо предоставить последовательность 0000;
- ✓ в случае **добавления или замены (включения новой взамен зарегистрированной)** новой дозировки предоставлять в рамках соответствующего заявления на внесение изменений следующую версию (последовательность) электронного регистрационного досье.

Вопрос:

2. Компания планирует к регистрации препарат "В" в новой лекарственной форме и дозировке, что и уже зарегистрированный по Правилам Союза препарат "А" (показания к применению, путь введения, производители действующего вещества одинаковы). В соответствии с Приложением № 19 к Решению Совета ЕЭК № 78 это является расширением регистрации.
 - Какой последовательностью следует формировать досье препарата "В" - как 0000 или как следующую последовательность к досье препарата "А" (например, 0006)?

Ответ:

См. рекомендации пункт 1. (верная – 0000)

Вопрос:

Можно ли параллельно подать заявление о внесении изменений в ОХЛП/ЛВ препарата "А" (процедура II, В.1.1.в, потребует обновление экспертного отчета препарата "А"), так как в стране-производства была недавно одобрены новая единая SmPC для обоих препаратов PI? Соответственно для "препарата "В" планируется использовать новую SmPC.

Ответ:

Можно, в том числе, риски снижены ввиду того, что ветви последовательностей (версий) отдельные.

Вопрос:

3. Регистрация препарата "В" планируется после завершения процедуры регистрации препарата "А" в государствах-признания. Подается ли заявление о регистрации препарат "В" через расширение регистрации препарат "А" только в референтном государстве (РФ) или сразу во все государства-члены (по аналогии с подачей заявления о внесении изменений)?

Ответ:

Согласно Правилам заявление о расширении регистрации должно подвергаться экспертизе в соответствии с той же процедурой регистрации и экспертизы лекарственного препарата, что и первичная регистрация, к которой оно относится в соответствии с разделами V и VI Правил регистрации лекарственных средств.

Вопрос:

4. С каким сроком действия будет выдано регистрационное удостоверение для препарата "В"- 5 лет или с таким же сроком действия, что и для препарата "А"?

Ответ:

Срок действия регистрационного удостоверения на впервые регистрируемый лекарственный препарат в референтном государстве составляет 5 лет.

Вопрос:

- 5. Какую государственную пошлину необходимо оплачивать - за регистрацию или внесение изменений?**

Ответ:

Внесение изменений.

Вопрос:

- 6. Согласно Решению совета ЕЭК №78, Приложение 19, п.2.2.6 " В течение 20 рабочих дней со дня получения отрицательного заключения заявитель вправе повторно представить в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства дополненное досье на изменение (уведомление) в соответствии с заключением, указанным в подпункте 2.2.5 настоящего Приложения". Просим подтвердить понимание, что заявитель может предоставить дополненное досье на изменение в виде следующей последовательности без повторной оплаты государственной пошлины.**

Ответ:

В целях получения госуслуги заявитель должен подать новое заявление (с дополненным досье) и оплатить пошлину.

Вопрос:

- 7. В соответствии с п.2.1.1 прил.19 Решения Совета ЕЭК №78, допускается подача группы незначимых изменений IA типа в несколько регистрационных досье. Правильно ли мы понимаем, что несколько одинаковых изменений IA типа в разные регистрационные досье должны быть поданы единым комплектом документов (государственная пошлина+документы в соответствии с типом изменений), содержащим несколько Заявлений на разные препараты?**

Ответ:

В целях получения госуслуги заявитель должен подать заявление, досье и оплатить пошлину для каждого регистрационного досье отдельно.

Вопрос:

- 8. Требуется ли после 31.12.2025 г. подтверждать взаимозаменяемость для препаратов переведенных и зарегистрированных по правилам ЕАЭС?**

Ответ:

Согласно положениям Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 92 "Об отдельных вопросах обращения лекарственных препаратов" уполномоченные органы государства – члена ЕАЭС **вправе проводить в соответствии с законодательством данного государства - члена ЕАЭС** процедуру определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов с целью использования при осуществлении закупок для государственных и муниципальных нужд, реализации программ лекарственного обеспечения, финансируемых с участием средств государственного и муниципального бюджетов, государственных внебюджетных фондов.

Решение уполномоченного органа государства – члена ЕАЭС об определении взаимозаменяемости лекарственного препарата действует на территории государства – члена ЕАЭС, в соответствии с законодательством которого оно принято.

Решение уполномоченного органа государства – члена ЕАЭС о выдаче регистрационного удостоверения, действительного на территории ЕАЭС, принимается без учета результатов определения взаимозаменяемости лекарственного препарата.

Определение взаимозаменяемости лекарственного препарата не влияет на дальнейшее обращение¹ лекарственного препарата в рамках ЕАЭС.

Вопрос:

9. Когда планируется изменение Приложения №19 к Правилам регистрации и экспертизы ЛС?

Ответ:

Ближайшее обсуждение проекта изменений на рабочей группе ЕЭК запланировано на 22.12.2022.

Вопрос:

10. Согласно Приказу 14.11.2018 777н Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата, в случае сделанных выводов комиссией экспертов о невозможности установить взаимозаменяемость, несмотря на предоставление полностью достоверных сведений в полном объеме, будет ли приостановлено применение данного лекарственного препарата, и, если да, то в каких странах, с учетом, что это приказ МЗ России?

¹ Понятие "обращение лекарственных средств" определено в статье 1 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года: "обращение лекарственных средств" - деятельность, включающая процессы разработки, доклинических исследований, клинических исследований (испытаний), экспертизы, регистрации, фармаконадзора, контроля качества, производства, изготовления, хранения, транспортирования, ввоза на таможенную территорию Союза и вывоза с таможенной территории Союза, перемещения с территории одного государства-члена на территории других государств-членов, отпуска, реализации, передачи, применения, уничтожения лекарственных средств.

Ответ:

Согласно положениям Решения Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 92 "Об отдельных вопросах обращения лекарственных препаратов" действие указанного Приказа Минздрава России распространяется только на лекарственные препараты, зарегистрированные на территории Российской Федерации с учетом законодательства Российской Федерации. На лекарственные препараты, досье которых зарегистрированы по Правилам или приведены в соответствие с требованиями ЕАЭС действие указанного Приказа и положений Федерального закона от 12.04.2022 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в части приостановления действия и последующей отмены регистрационного удостоверения, а также исключения из ГРЛС не распространяются.

Вопрос:

11. Можем ли при ответе на запрос после экспертизы ФГБУ «НЦЭСМП» в рамках приведения досье в соответствие ЕАЭС включить новые сведения по безопасности препарата по письму Росздравнадзора? Вопрос связан с тем, что в данном случае невозможно выдержать установленный срок 30 дней.

Ответ:

В рамках ответа на запрос не вправе. Вправе в рамках одновременного внесения изменений в соответствии с Дополнением VI Приложения 19 к Правилам.

Вопрос:

12. В связи с получением утвержденных черно-белых макетов, уточните, требуется ли к Заявлению прикладывать комплект утверждаемых документов (НД, ОХЛП, ЛВ или ИМП, макеты упаковки, ПУР), сколько экземпляров, прошитых или нет?

Ответ:

https://lk.regmed.ru/Content/doc/ToEaeuApplicants_20221125_1.pdf

Вопрос:

13. Как предоставлять закрытую часть DMF на АФИ, если процедура не предполагает запроса МЗ (например, внесение изменений по типу IA), а производитель АФИ не дает ее Заявителю. Следует ли при внесении изменений, затрагивающих Закрытую часть DMF, предоставлять не дожидаясь запроса?

Ответ:

<http://www.regmed.ru/activity/activity-FAQ/MFAFS.pdf>

Вопрос:

14. При регистрации по процедуре взаимного признания в ГП, как происходит передача доступа к регистрационному досье и экспертному отчету от референтного государства к государству признания (Например: РГ - Казахстан, ГП - РФ)? Какое время это занимает (из опыта ФГБУ «НЦЭСМП»)?

Ответ:

Обмен происходит в рамках временной схемы контрольными суммами. Заявитель предоставляет досье по факту во все заявленные страны. Срок зависит от страны, например, с Республикой Армения и Республикой Беларусь обмен контрольными суммами занимает 1–2 дня, с Республикой Казахстан – несколько месяцев.

Вопрос:

15. Просим прокомментировать возможность признания ЭЦП в ГП, выданной в РГ.

Ответ:

В контексте Правил и применительно к электронному досье не стоит вопрос признания, только вопрос верификации. Технические вопросы решаются в рабочем порядке. В частности, есть положительный опыт с заявителем из Республики Беларусь.

Вопрос:

16. Для контрактной площадки компания предоставила GMP сертификат ЕАЭС, но по запросу экспертов не смогла предоставить дополнительную информацию (инспекционный отчет, заявление, перечень продуктов, заявленных к инспектированию) для подтверждения того, что продукт входил в область инспекции. Следует ли ожидать отказа?

Ответ:

В ответ на запрос заявитель должен представить мотивированную позицию по вопросу непредоставления запрошенных сведений.

Вопрос:

17. Нужно ли подавать обновленный ПУР, если при этом не вносятся изменения в ОХЛП/ЛП? К примеру, удаляется ранее идентифицированный риск фармакокинетических лекарственных взаимодействий на основании завершённых фармаконадзорных мероприятий (данное изменение отсутствует в Приложении 19).

Ответ:

В контексте Правил после регистрации лекарственного препарата в референтном государстве держатель регистрационного удостоверения должен вносить изменения в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата, которые могут потребоваться в целях обеспечения

соответствия производства и контроля качества лекарственного средства современному уровню общепринятых научных методов.

Вопрос:

18. На недавнем семинаре ФГБУ «НЦЭСМП» Вы говорили, что возможно подать административные изменения, заплатив пошлину в 5000 руб. Поясните, пожалуйста, для каких административных изменений это применимо?

Ответ:

Классификация изменений приведена в Дополнении II Приложения 19 к Правилам. Изменения административного характера, относящиеся к наименованию и контактному данным:

- держателя регистрационного удостоверения, заявителя, представителя держателя регистрационного удостоверения и др.;
- производителя или поставщика любого исходного материала, реактива, промежуточного продукта, активной фармацевтической субстанции, используемых в процессе производства лекарственного препарата или содержащихся в лекарственном препарате, производителя лекарственного препарата;
- трансфер регистрационного удостоверения от одного держателя регистрационного удостоверения другому юридическому лицу (изменение держателя регистрационного удостоверения).

Вопрос:

19. Возможно ли вносить следующие изменение одновременно с приведением в соответствие с требованиями ЕАЭС: Б.П.а.7 добавление меньших дозировок для дженерика (в референтном государстве зарегистрирована максимальная дозировка на основании данных по биоэквивалентности) (при этом регистрации будет только в референтном государстве, без дальнейшего расширения географии)?

Ответ:

http://www.regmed.ru/activity/activity-FAQ/ToEaeuApplicants_20220722.pdf

Вопрос:

20. Возможно ли открыть доступ к заявлению во время процедуры приведения с требованиями ЕАЭС. В случае получения запроса об изменении типа ЛП с ХИП на воспроизведенный.

Ответ:

Внесение изменений в заявление не предусмотрена нормативными правовыми актами ЕАЭС

Вопрос:

21. Если внесено изменение в РГ какие действия должны быть выполнены заявителем в соответствии с п.155 Правил, в отношении стран признания и РГ после подачи этих же изменений в ГП?

Ответ:

Порядок внесения изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных более чем в одном государстве-члене установлен в разделе II Приложения 19 к Правилам.

Вопрос:

22. Возможна ли ускоренная экспертиза для расширения регистрации с добавлением педиатрической дозировки лекарственного препарата? Или только при новой регистрации?

Ответ:

Согласно Правилам заявление о расширении регистрации должно подвергаться экспертизе в соответствии с той же процедурой регистрации и экспертизы лекарственного препарата, что и первичная регистрация, к которой оно относится в соответствии с разделами V и VI Правил регистрации лекарственных средств. Изъятия, предусмотренные разделом VII.IV. Правил, применимы в рамках расширения регистрации при наличии соответствующего обоснования заявителя.

Вопрос:

23. Предусмотрена ли процедура выдачи экспертного отчета об оценке безопасности, качества и эффективности заявителю, либо его публикация в реестре лекарственных препаратов ЕАЭС?

Ответ:

При принятии положительного решения по итогам экспертизы в соответствии с Правилами уполномоченный орган размещает сведения о лекарственном препарате и входящих в его состав активных фармацевтических субстанциях в едином реестре с приложением заключительного экспертного отчета по оценке, составленного в соответствии с приложением N 16 к Правилам, после изъятия конфиденциальных данных и данных об экспертах, согласованного плана управления рисками (при необходимости) в соответствии с порядком формирования и ведения единого реестра.

Вопрос:

24. Может ли заявитель отнести изменение ко II типу по желанию заявителя в случае, когда код и тип изменения нельзя точно определить по Приложению 19 Правил.

Ответ:

Согласно Правилам до подачи заявления на внесение изменения, классификация которого в настоящем Приложении отсутствует, заявитель вправе запросить рекомендацию по классификации изменения у уполномоченного органа (экспертной организации) референтного государства.

Вопрос:

25. При регистрации лекарственного препарата для лечения орфанного заболевания в РФ досье подано в РФ как РГ, без указания стран признания. Возможно ли позднее признать это досье (отчет в других странах (при такой необходимости в будущем)).

Ответ:

Согласно Правилам при признании лекарственного препарата орфанным на территориях всех или нескольких государств-членов в соответствии с законодательством государств-членов регистрация такого лекарственного препарата осуществляется в соответствии с разделами V и VII или разделами VI и VII настоящих Правил, а также в соответствии с требованиями раздела 16 части III приложения N 1 к настоящим Правилам.

Для регистрации в нескольких странах необходимо наличие факта признания лекарственного препарата орфанным в соответствии с законодательством всех заявленных государств. В Российской Федерации отсутствует в законодательстве государства-члена процедура установления орфанного статуса. Таким образом, регистрация государством признания лекарственного препарата с применением условий, изложенных в разделе VII Правил, если в референтном государстве препарат зарегистрирован с учетом изъятия абз.3 пункта 6 Правил, неправомерна.

Вопрос:

26. Препарат зарегистрирован в референтном государстве и обозначены 2 страны признания. Препарат признан в одной из двух стран признания, во вторую страну признания еще не подавался. Возможно ли на данном этапе подать внесение изменений в РГ или необходимо для этого убрать вторую страну признания из заявления? Какой тип изменений для удаления страны признания из заявления?

Ответ:

Согласно Правилам допускается внесение изменений в регистрационное досье зарегистрированного лекарственного препарата в референтном государстве в соответствии с приложениями N 19 и 20 к Правилам до даты инициирования процедуры взаимного признания в государстве (государствах) признания. При этом в государство признания референтным государством должен быть представлен актуализированный экспертный отчет по итогам внесения изменений (если применимо).

Вопрос:

27. Лекарственная форма препарата – гель для наружного применения. При приведении в соответствие в РФ препарат заявлялся как гибридный. В экспертном отчете ему присвоен статус воспроизведенного. Препарат сравнения при этом отсутствует. Как быть заявителю при дальнейшем признании в других странах, когда препарат по факту гибридный, но в отчете воспроизведенный. Будут ли проблемы при признании?

Ответ:

Согласно положениям пункта 171 Правил при инициировании процедуры приведения в соответствие с требованиями ЕАЭС заявитель представляет в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства письменное подтверждение, что документы и данные, содержащиеся в представленном обновленном регистрационном досье в формате общего *технического документа, соответствуют по своему содержанию данным регистрационного досье зарегистрированного лекарственного препарата* и не содержат изменений регистрационного досье, влияющих на качество, эффективность, безопасность или соотношение "польза–риск" лекарственного препарата. В случае, если согласно заявлению не предусмотрена переоценка «польза–риск» смысла заявлять вид лекарственного препарата «гибридный» нет, так как в законодательстве государства-члена Российской Федерации не установлен указанный вид лекарственного препарата.

Вопрос:

28. Если лекарственный препарат зарегистрирован в странах ЕАЭС с разными условиями, при приведении в соответствие в референтном государстве РФ должны ли будут страны-признания признать условия отпуска референтного государства?

Ответ:

Не должны. Согласно положениям пункта 174 Правил процедура приведения в соответствие регистрационного досье лекарственного препарата в государствах признания осуществляется **по типу взаимного признания регистрации в соответствии с процедурами, указанными в пунктах 66-82 Правил.**

В соответствии с пунктом 66 заявитель предоставляет в государство признания:

1. заявление (Приложение 2);
2. пошлину;
3. модуль 1 в электронном виде (страноспецифичный).

Согласно положениям пункта 69 экспертиза лекарственного препарата при процедуре взаимного признания в государствах признания осуществляется **в срок, не превышающий 40 рабочих дней со дня получения доступа к экспертному отчету по оценке, путем:**

1. рассмотрения заявления, документов и сведений, представленных в регистрационном досье, актуальном (с учетом внесенных изменений в регистрационное досье, при наличии) **в референтном государстве** на момент подачи заявления в государствах признания;
2. **рассмотрения экспертного отчета об оценке, подготовленного экспертной организацией референтного государства**, актуализированного в референтном государстве на момент подачи заявления в государствах признания.

Вопрос:

29. Если лекарственный препарат зарегистрирован в 2-х дозировках с одной инструкцией о медицинском применении в референтной стране, а в странах признания зарегистрирована только максимальная дозировка, признает ли страна -признания обе дозировки референтной страны?

Ответ: см. ответ на вопрос 28.

Вопрос:

30. Если в референтной стране в составе лекарственного препарата указано большее количество производителей АФС, чем в странах признания, признает ли страна состав референтной страны?

Ответ: см. ответ на вопрос 28.