

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

об оценке регулирующего воздействия проекта решения Коллегии Евразийской экономической комиссии «Об утверждении Руководства по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для представления в регистрационном досье» от 19 декабря 2016 г. № 119

Рабочая группа Евразийской экономической комиссии по проведению оценки регулирующего воздействия проектов решений Евразийской экономической комиссии (далее – рабочая группа) в соответствии с пунктом 165 Регламента работы Евразийской экономической комиссии (далее соответственно – Регламент, ЕЭК), утвержденного Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, рассмотрела проект решения Коллегии ЕЭК «Об утверждении Руководства по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для представления в регистрационном досье» (далее соответственно – проект решения, проект Руководства), направленный Департаментом технического регулирования и аккредитации (далее – департамент-разработчик) для подготовки заключения об оценке регулирующего воздействия, и сообщает.

Проект решения направлен для подготовки заключения об оценке регулирующего воздействия впервые.

Департаментом-разработчиком проведено публичное обсуждение проекта решения и информационно-аналитической справки в период с 7 октября 2016 г. по 19 ноября 2016 года.

Информация о проведении публичного обсуждения в рамках оценки регулирующего воздействия проекта решения размещена департаментом-разработчиком на официальном сайте Евразийского экономического союза (далее – Союз) в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу:

https://docs.eaeunion.org/ria/ru-ru/0101627/ria_07102016.

По результатам рассмотрения установлено, что при подготовке проекта решения **процедуры**, предусмотренные пунктами 154-161, 163 Регламента, департаментом-разработчиком **соблюдены в полном объеме**.

По результатам проведения оценки регулирующего воздействия проекта решения рабочая группа пришла к следующим выводам.

Проблема, в связи с наличием которой подготовлен проект решения, департаментом-разработчиком определена недостаточно полно.

Так, в информационно-аналитической справке департаментом-разработчиком указано, что проект решения направлен на установление единых подходов к валидации процесса производства как последовательности действий по обеспечению качества, выполняемых на протяжении жизненного цикла процесса и продукта, а также на определение формата представления данных о валидации в регистрационном досье.

Вместе с тем рабочая группа отмечает, что обозначенная департаментом-разработчиком формулировка проблемы не позволяет однозначно установить, каким образом отсутствие единых подходов к валидации процесса производства лекарственных средств создает условия для возникновения рисков выпуска в обращение недоброкачественных лекарственных препаратов.

Кроме того, сведения о конкретных негативных последствиях наличия проблемы, для устранения которых разработан проект решения, департаментом-разработчиком в информационно-аналитической справке не приведены.

В этой связи департаменту-разработчику предлагается провести дополнительный анализ причин возникновения проблемы, в связи наличием с которой подготовлен проект решения, а также привести сведения о конкретных негативных последствиях ее фактического наступления.

Цель регулирования департаментом-разработчиком обозначена точно.

Так, в качестве цели разработки проекта решения департамент-разработчик обозначил определение единых правил для проведения валидации процессов производства и унификацию методологии сбора и оформления данных о валидации процесса, позволяющую минимизировать риск представления недостоверных данных о производстве и качестве лекарственных препаратов при их регистрации на территории Союза.

По результатам рассмотрения проекта решения Рабочая группа пришла к выводу о том, что **в целом проект решения не окажет негативного влияния на условия ведения предпринимательской деятельности**, поскольку определение единых требований к валидации процесса производства лекарственных препаратов является одним из условий создания общего рынка лекарственных средств в рамках Союза.

Вместе с тем проект решения в представленной редакции содержит отдельные положения, которые требуют доработки в целях исключения возможности установления в отношении субъектов предпринимательской деятельности избыточных обязанностей и ограничений.

В этой связи Рабочая группа рекомендует департаменту-разработчику доработать отдельные положения проекта решения с учетом замечаний и предложений, указанных в разделе 1 приложения к настоящему заключению.

В частности, указанные замечания и предложения касаются необходимости:

- дополнительно проработать вопрос о наличии у ЕЭК полномочий на утверждение проекта Требований актом ЕЭК в форме решения и возможности его одобрения рекомендацией ЕЭК с учетом норм пунктов 2 и 3 статьи 3 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Союза от 23 декабря 2014 года (далее – Соглашение);

- установления требований к процессу валидации производства лекарственных препаратов, не отдельным решением ЕЭК, а в виде положений (глав, пунктов, приложений) Правил надлежащей производственной практики Союза, утвержденных Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 года № 77 (далее – Правила GMP), то есть путем внесения изменений в Правила GMP;

- исключения из области применения проекта Руководства ветеринарных лекарственных препаратов;

- конкретизации области применения проекта Руководства в части распространения его положений на биологические лекарственные препараты;

- дополнения проекта Руководства нормой-дефиницией, определяющей понятие «заявитель»;

- установления сроков и адресата направления заявителем данных на ряд последовательных серий промышленного масштаба в случае использования при производстве лекарственного препарата нестандартных продуктов или нестандартных методов производства;

- уточнения формулировок проекта Руководства, касающихся количества регистрационных удостоверений лекарственного препарата в государствах – членах Союза.

Рабочая группа также рекомендует доработать информационно-аналитическую справку с учетом замечаний и предложений, указанных в настоящем заключении и приложении к нему.

Приложение: на 7 л. в 1 экз.

Член Коллегии (Министр)
по экономике и финансовой политике,
руководитель рабочей группы

Т.М. Сулейменов

ПРИЛОЖЕНИЕ

к заключению об оценке регулирующего воздействия проекта решения Коллегии ЕЭК «Об утверждении Руководства по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для представления в регистрационном досье»

1. Информация о наличии (отсутствии) в проекте решения избыточных обязанностей, ограничений и (или) запретов для субъектов предпринимательской деятельности, необоснованных расходов субъектов предпринимательской деятельности, барьеров для свободного движения товаров, услуг, капитала и рабочей силы на территории Союза.

1.1. Пунктом 2 статьи 30 Договора о Союзе от 29 мая 2014 г. (далее – Договор) предусмотрено, что функционирование общего рынка лекарственных средств в рамках Союза осуществляется в соответствии с международным договором в рамках Союза.

Необходимо отметить, что пунктом 1 статьи 9 Соглашения, регулирующей вопросы производства лекарственных средств, предусмотрены лишь требования к производству лекарственных средств в соответствии с Правилами GMP.

В свою очередь, разделом 12 Правил GMP предусмотрены требования к процессу валидации производства: наличие документально оформленной концепции, определение критических параметров (показателей) качества, установление диапазона значений каждого критического параметра процесса, а также требования к документации по валидации.

В этой связи рабочая группа предлагает рассмотреть вопрос об установлении **обязательных требований к валидации процесса производства лекарственных препаратов путем включения соответствующих положений (глав, пунктов, приложений) в Правила GMP** после проведения мониторинга практики применения и в случае возникновения необходимости.

1.2. Проект Руководства разработан на основе Руководящих указаний Европейского союза (EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012 Rev. 1), носящих рекомендательный характер и преимущественно является дословным переводом документа добровольного применения. Текст проекта Руководства изложен в рекомендательной (диспозитивной) форме, содержит положения, формулировки которых указывают на добровольный характер их применения.

Полагаем, что в случае принятия проекта Руководства, при применении предусмотренных им положений абстрактного и оценочного характера в рамках осуществления государственного контроля создается риск необоснованной широты усмотрения должностных лиц при их интерпретации.

Следует также отметить, что нечеткий характер формулировок положений проекта Руководства создает существенные предпосылки для формирования в государствах – членах Союза различных подходов к их толкованию и для возникновения неоднородной практики правоприменения, что несет угрозу для свободы обращения лекарственных средств между государствами – членами Союза и равенства условий ведения предпринимательской деятельности, а также будет противоречить основным целям Соглашения.

Справочно:

*«Несмотря на то, что настоящее Руководство **не распространяется** на ветеринарные лекарственные препараты, описанные в нем принципы **могут быть применимы** к ветеринарным лекарственным препаратам, в случае применения заявителем ветеринарных лекарственных препаратов расширенного подхода к фармацевтической разработке и валидации процесса» (пункт 2);*

*«Информация о валидации процессов производства нестерильных фармацевтических субстанций в регистрационном досье, **как правило, не требуется**» (пункт 4);*

*«Тем не менее, вследствие присущей биологической субстанции сложности и изменчивости, такие лекарственные препараты **должны быть рассмотрены в индивидуальном порядке**» (пункт 4);*

*«Выход за пределы проектного поля считается изменением и **обычно требует утверждения изменений, согласованного с регуляторным органом**» (пункт 7);*

*«**Может оказаться достаточным** данных по одной или двум сериям промышленного масштаба, при наличие данных по опытно-промышленным сериям и соответствующего обоснования, как изложено выше» (пункт 12);*

*«Валидационные исследования должны включать критические стадии процесса, включая, **при необходимости, проведение дополнительных испытаний**» (пункт 13);*

*«**В принципе, должно быть верифицировано более одной области проектного поля, но поэтапный подход для корректировки утвержденного проектного поля в течение жизненного цикла продукта также является приемлемым**» (пункт 24) и т.д.*

Таким образом, приходится констатировать, что форма документа об утверждении проекта Руководства (решение Коллегии ЕЭК) **не в полной мере соответствует его содержанию**, которое состоит из положений рекомендательного и оценочного характера.

В соответствии с проектом решения, проект Руководства разработан на основании пункта 2 статьи 3 Соглашения, а именно на основании предложений государств – членов Союза в отношении разработки проектов актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

Вместе с тем ЕЭК Договором, Соглашением и (или) Регламентом ЕЭК не наделена полномочиями на утверждение проекта Руководства.

В свою очередь, пунктом 3 статьи 3 Соглашения предусмотрено, что ЕЭК **вправе принимать рекомендации** в целях обеспечения выполнения требований в сфере обращения лекарственных средств.

В связи с изложенным рабочая группа предлагает департаменту-разработчику дополнительно проработать вопрос об одобрении проекта Руководства актом ЕЭК в форме рекомендации либо о его принятии путем внесения изменений в Правила GMP.

1.3. Пунктом 11 проекта Руководства предусмотрено, что при указании средних размеров опытно-промышленных серий **для ветеринарных препаратов** при предоставлении обоснования минимальный размер опытно-промышленной серии может быть меньше, чем 100 000 единиц.

Представляется некорректным данное указание, поскольку в соответствии с пунктом 2 проекта Руководства ветеринарные препараты исключены из области его применения.

В этой связи в пункте 11 проекта Руководства «(в случае применения настоящего положения для ветеринарных лекарственных препаратов при предоставлении обоснования минимальный размер опытно-промышленной серии может быть меньше, чем 100 000 единиц)» предлагается исключить.

1.4. Проектом Руководства предусмотрено участие в процедуре валидации заявителя, но не определен круг лиц, которые вправе выступать в правовом статусе заявителя.

В целях исключения правовой неопределенности рабочая группа предлагает дополнить проект Руководства нормой-дефиницией, определяющей понятие «заявитель».

1.5. В соответствии с абзацем вторым пункта 4 проекта Руководства приведенные в проекте Руководства принципы применимы также к **биологическим лекарственным препаратам**. Тем не менее, вследствие присущей **биологической субстанции** сложности и изменчивости, такие лекарственные препараты должны быть рассмотрены в индивидуальном порядке.

Следует отметить, что нечеткий характер формулировки области применения проекта Руководства затруднит его реализацию, в связи с чем абзац второй пункта 4 проекта Руководства предлагается изложить в следующей редакции:

«Приведенные в настоящем Руководстве принципы применимы к биологическим лекарственным препаратам. В связи с присущей биологической субстанции сложности и изменчивости валидация процесса производства таких лекарственных препаратов должна быть рассмотрена в индивидуальном порядке.»

1.6. Пунктом 8 проекта Руководства предусмотрено, что независимо от используемого при разработке лекарственного препарата подхода, традиционного или расширенного, до начала реализации лекарственного препарата на рынке

необходимо валидировать процесс его производства. **В исключительных случаях** допускается проведение сопутствующей валидации.

При этом проектом Руководства **не предусмотрены критерии отнесения к исключительным случаям** или перечень таких исключительных случаев.

Учитывая практику применения на рынке производства лекарственных препаратов упрощенных схем лишь в случае возникновения непредвиденных (форс-мажорных) обстоятельств, в пункте 8 проекта Руководства предлагаем привести иллюстративный перечень примеров исключительных случаев применения сопутствующей валидации.

К числу таких исключительных случаев, в частности, могут быть отнесены: производство лекарственных препаратов, которые предназначены для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, для профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия химических, биологических, радиационных факторов, разработаны по заданию уполномоченных в области безопасности и обороны органов государственной власти государств – членов Союза и обращение которых регулируется законодательством государств – членов Союза, лекарственные препараты для лечения орфанных заболеваний и т.д.).

1.7. В соответствии с пунктом 12 проекта Руководства в случае использования нестандартных продуктов или если заявителем предлагается нестандартный метод производства в таких случаях данные на ряд последовательных серий промышленного масштаба должны быть представлены до утверждения регистрационного досье.

При этом проектом Руководства **не предусмотрены адресат и сроки представления указанных сведений.**

В целях исключения неопределенности в процедуре регистрации лекарственных препаратов пункт 12 проекта Руководства предлагается изложить в следующей редакции:

«В таких случаях данные на ряд последовательных серий промышленного масштаба должны быть представлены в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства в срок не более 14 рабочих дней после получения заключения по модулю 3 регистрационного досье.»

1.8. В пункте 16 проекта Руководства приведен перечень факторов, от которых будут зависеть масштаб и степень применения непрерывной верификации, в том числе:

- степень понимания процесса, полученная в ходе исследований при его разработке и в результате опыта коммерческого производства;

- уровень автоматизации процессов и используемых аналитических технологий.

Вместе с тем рабочая группа предлагает конкретизировать формулировки данных факторов, изложив подпункты «б» и «г» пункта 16 проекта Руководства в следующих редакциях:

«б) степень понимания процесса (**детализация и подробная документальная характеристика**), полученная в ходе исследований при его разработке и в результате опыта коммерческого производства;

г) уровень автоматизации процессов и используемых РАТ;».

1.9. Пунктом 28 раздела VIII проекта Руководства предусмотрен перечень информации, представляемой заявителем с целью обоснования процесса производства, включая указание **числа регистрационных удостоверений**) в соответствующем государстве – члене Союза.

Следует отметить, что в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы), в одном государстве – члене Союза может быть выдано лишь одно регистрационное удостоверение на определенный лекарственный препарат.

В этой связи в пункте 28 проекта Руководства слова «(число регистрационных удостоверений) в соответствующем государстве-члене» предлагается заменить словами «число регистрационных удостоверений во всех государствах-членах».

1.10. Пунктом 3 приложения 2 к проекту Руководства предусмотрено, что технологические операции в процессе производства лекарственных препаратов, ранее не применяемые в Союзе, **как правило, рассматриваются как нестандартные.**

Необходимо отметить, что в соответствии с Договором функционирование общего рынка лекарственных средств в рамках Союза осуществляется, начиная с 1 января 2016 г., а с учетом срока вступления в силу Правил регистрации и экспертизы – с 1 декабря 2016 года.

Соответственно, из буквального толкования указанной нормы проекта Руководства следует, что все технологические операции будут рассматриваться как ранее не применяемые на территории Союза, и соответственно, нестандартные.

В этой связи в пункте 12 проекта Руководства слова «ранее не применяемые в Союзе» предлагается заменить словами «ранее не применявшиеся более чем в двух государствах – членах Союза».

2. Группа (группы) лиц, на защиту интересов которых направлен проект решения.

В информационно-аналитической справке департаментом-разработчиком указано, что проект решения направлен на защиту интересов пациентов (как конечных потребителей лекарственных препаратов), а также системы

здравоохранения в целом (как первичного потребителя лекарственных средств) посредством документированного подтверждения того, что процесс в пределах установленных параметров может выполняться эффективно и воспроизводимо приводить к получению лекарственного препарата, соответствующего установленным спецификациям и показателям качества.

Полагаем, что департаментом-разработчиком группы лиц, на защиту интересов которых направлен проект решения, определены верно.

3. Адресаты регулирования, в том числе субъекты предпринимательской деятельности, и воздействие, оказываемое на них регулированием.

В информационно-аналитической справке департаментом-разработчиком в качестве адресатов регулирования указаны:

- разработчики и производители лекарственных средств;
- уполномоченные органы (экспертные организации) государств – членов в сфере обращения лекарственных средств, осуществляющие экспертизу регистрационного досье.

Следует отметить, что департаментом-разработчиком не описано воздействие, оказываемое регулированием на его адресатов.

4. Содержание устанавливаемых для адресатов регулирования ограничений (обязательных правил поведения).

В информационно-аналитической справке департаментом-разработчиком не раскрыта информация об ограничениях, устанавливаемых проектом решения для адресатов регулирования.

Вместе с тем считаем необходимым указать, что проектом Требований предусмотрены следующие ограничения для адресатов регулирования:

- определена область применения проекта Руководства;
- определен коэффициент масштабирования опытно-промышленных серий;
- описаны правила проведения пострегистрационного контроля и т.д.

5. Механизм разрешения проблемы и достижения цели регулирования, предусмотренный проектом решения (описание взаимосвязи между предлагаемым регулированием и решаемой проблемой).

В пункте 6 информационно-аналитической справки департаментом-разработчиком в качестве механизма разрешения проблемы и достижения цели регулирования, предусмотренного проектом решения (описания взаимосвязи между предлагаемым регулированием и решаемой проблемой), указано, что в рамках регулирования предполагается установить единый подход к планированию и проведению валидации процесса производства лекарственных препаратов и

определить формат данных для представления в регистрационном досье сведений, подтверждающих, что процесс эффективно и воспроизводимо приводит к получению лекарственного препарата, соответствующего установленным спецификациям и показателям качества.

Полагаем, что департаментом-разработчиком не описана причинно-следственная связь между принятием проекта решения и достижением цели регулирования.

6. Сведения о рассмотренных альтернативах предлагаемому регулированию.

Департаментом-разработчиком указано, что в качестве альтернативы предлагаемому регулированию был рассмотрен подход с преимущественным применением сопутствующей и ретроспективной валидации процесса и использования собранных данных в качестве основных документов для доказательства эффективности и воспроизводимости процесса.

Вместе с тем в информационно-аналитической справке отсутствует полное мотивированное описание выбора департаментом-разработчиком оптимального выбора регулирования, а также не приведены достаточно аргументированные доводы в пользу выбранного регулирования, предусмотренного проектом решения.