

РОЛЬ FDA В ПРОЦЕССЕ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ТЕРРИТОРИИ США

Т.В. Картавцова¹, Д.М. Андреева^{2*}, докт. фарм. наук, профессор,
Г.Н. Гильдеева, канд. биол. наук

¹Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств
Минздрава России; 127994, Москва, Рахмановский пер., д. 3

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
119991, Москва, Трубецкая ул., д.8, стр. 2

*E-mail: kafcd@mail.ru

Представлен обзор опыта работы Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration – FDA), связанный с экспертизой и регулированием обращения лекарственных средств на территории США. Рассмотрены организационная и функциональная структура FDA, последовательность действий, необходимых для регистрации лекарственного препарата на территории США, получения одобрения FDA и выведения препарата на фармацевтический рынок. Проанализированы некоторые этапы регистрационного процесса, выявлены характерные особенности каждого из этапов.

Ключевые слова: Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), правовой статус, доклинические испытания, клинические исследования, выведение на рынок.

В настоящее время в Российской Федерации продолжается процесс реформирования законодательной базы в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) и поиск новых алгоритмов работы контролирующих органов. В связи с этим несомненный интерес представляет процесс исторического развития и опыт работы Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA), деятельность которого направлена на обеспечение благополучия и защиту здоровья граждан Соединенных Штатов Америки. Среди органов общественного здравоохранения федерального уровня FDA – старейшая организация [1, 2]. В ее компетенцию входит осуществление государственного контроля качества продуктов питания, ЛС и изделий медицинского назначения.

Деятельность FDA регулируется «Федеральным законом о пищевых продуктах, лекарственных препаратах и косметике» («Federal Food, Drug and Cosmetic Act») [3] и представляет собой целост-

ную систему государственного контроля качества. Под контролем FDA находится производство, импорт, транспортировка, хранение и продажа товаров, общая стоимость которых ежегодно составляет около 1 триллиона долларов США. FDA несет ответственность за безопасность продуктов питания, лекарственных препаратов, косметики, медицинской техники и некоторых видов бытовых приборов, а также контролирует качество кормов для животных и лекарственных препаратов, применяемых в ветеринарии.

Основу организационной и функциональной структуры FDA составляют административный, научный и регуляторный отделы под руководством Комиссариата (Office of the Commissioner) и нескольких профильных Центров, каждый из которых имеет свою, строго регламентированную, зону ответственности [4]. Решение задач, непосредственно связанных с экспертизой и регулированием обращения ЛС на территории США, возложено на Центр по оценке и изучению ЛС (Center for Drug Evaluation and Research – CDER), крупнейший из 6 научных центров, входящих в структуру FDA, со штатом около 1800 служащих [5]. Также в структуру FDA включены: Центр оценки и изучения биологических препаратов (CBER), Центр медицинских приборов и радиологии (CDRH), Центр по безопасности пищевых продуктов и практическим вопросам питания (CFRAN), Центр ветеринарной медицины (CVM), Национальный центр токсикологических исследований (NCTR).

Концепция «оценка рисков против выгод» – фундаментальная часть «лекарственного» законодательства США. Безопасность и эффективность медикаментов не рассматривается в контексте абсолютности, так как известно, что нет абсолютно безо-

пасных на 100% лекарств [6]. Согласно требованиям законодательства, все медикаменты должны пройти проверку эффективности и безопасности прежде, чем будет разрешена их продажа населению. Даже постоянно используемые в других странах ЛС, включая индустриально развитые государства Европы и Канаду, не попадут на американский рынок без одобрения FDA. Однако ЛС, действие которых вызывает побочные эффекты, не представляющие серьезной угрозы жизни и здоровью больного, но зарекомендовавшие себя как эффективные в борьбе с той или иной болезнью, могут быть одобрены FDA.

Необходимо отметить, что сам путь испытаний и конечного одобрения в США очень сложен для фармацевтических компаний. Только 5 из 5–10 тыс. лекарственных составов «доживают» до проведения клинических испытаний на людях и только 1 из этих 5 получает одобрение на продажу [7]. В среднем период от начала первых испытаний препарата на экспериментальных животных (как отпускаемого исключительно по рецепту врача, так и безрецептурного отпуска) до одобрения его FDA и выхода на рынок, составляет около 9 лет и включает ряд этапов (см. таблицу).

На этапе доклинических испытаний проводится изучение эффективности и безопасности препарата на лабораторных животных с целью: выявления особенностей фармакодинамики и фармакокинетики данного препарата; изучения перспективных биологических эффектов препарата; исследования нежелательных эффектов. В ходе испытаний допускается компьютерное моделирование исследований *in vitro*. По результатам исследований формируются финальные отчеты, и спонсор/производитель препарата отправляет их в Центр по оценке и изучению ЛС (CDER) FDA, чтобы доказать безопасность препарата и возможность использовать его по предполагаемым показаниям (эффективность). Специалисты CDER (врачи, статистики, химики, фармакологи и др.) рассматривают полученную информацию и, если предположительно польза для здоровья при приеме препарата будет превышать известные риски, то разрешают подачу заявки на регистрацию нового экспериментального ЛС (IND) с перспективой дальнейшего проведения клинических испытаний на людях [3–5, 9–10].

После получения разрешения CDER спонсор/производитель препарата подает в FDA заявление для

СХЕМА ДЕЙСТВИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ОДОБРЕНИЯ FDA И ВЫВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК [цит. по 8, 10]

Этап	Содержание
1. Доклинические испытания	Проведение испытаний на животных. Формирование финального отчета и направление его в CDER. Получение разрешения на подачу заявки в FDA
2. Подготовка заявки на регистрацию нового экспериментального лекарственного средства (IND)	В заявке в общих чертах описывается, как спонсор/заявитель нового препарата предполагает проводить клинические исследования (на людях)
3. Период пре-NDA	Непосредственно перед подачей заявки на регистрацию NDA происходят встречи экспертов FDA и представителей спонсора/производителя препарата
4. Клинические исследования I фазы	В испытании участвуют 20–80 человек
5. Клинические исследования II фазы	Исследования включают испытания более крупного масштаба – от нескольких десятков до 300 человек
6. Клинические исследования III фазы	Исследования включают испытания более крупного масштаба – от нескольких сотен до 3000 человек и более
7. Подача заявки на регистрацию нового препарата (NDA)	Спонсор/производитель препарата подает заявку в FDA для получения разрешения вывести препарат на рынок
8. Фаза ожидания	В течение 60 дней после получения заявки на регистрацию NDA эксперты FDA принимают решение о том, стоит ли проводить дальнейшее рассмотрение данной заявки
9. Назначение оценочного комитета FDA	При положительном решении о дальнейшем рассмотрении заявки назначается оценочный комитет FDA, задачей которого является подробное ознакомление с результатами исследований безопасности и эффективности препарата
10. Оценка информации по применению	Эксперты FDA оценивают информацию, которая будет включена в инструкцию по применению
11. Проверка производства NDA	Эксперты FDA проводят тщательную проверку условий производства и производственных помещений предприятия, на котором будет производиться препарат
12. Принятие решения	Результатом работы экспертов FDA может быть: одобрение заявки, решение о том, что заявка «заслуживает одобрения» или решение о том, что заявка «не заслуживает одобрения»

проведения государственной проверки – заявку на регистрацию нового экспериментального ЛС (IND) [9]. Подача заявки – формальный процесс, при котором спонсор/производитель препарата запрашивает у FDA одобрение и разрешение на проведение клинических исследований на людях. Заявка включает в себя данные доклинических исследований о безопасности и эффективности препарата и «брошюру исследователя», которая подтверждает, что клиники, проводящие исследования, и экспертный совет организации (ЭСО) должным образом информированы о возможных эффектах препарата. IND автоматически активизируется, если FDA не отвергает ее на протяжении 30 дней.

В ходе клинических исследований новый препарат сравнивают с плацебо или уже существующим и зарегистрированным препаратом. Стандартом эффективности служит статистическое превосходство изучаемого ЛС по сравнению с плацебо или не меньшая эффективность его по сравнению с существующим ЛС. Нежелательные явления при проведении клинических исследований регистрируют, но принимается во внимание, что при малочисленных исследованиях могут быть обнаружены только наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Также учитывается, что пациенты-участники клинических исследований более здоровы, чем больные в реальной жизни (например, при испытании антидепрессантов могут не включать пациентов с расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ).

Клинические исследования нового препарата включают в себя 3 фазы [10]. Исследования 1-й фазы чаще всего проводят на здоровых добровольцах (от 20 до 80 человек), их часто называют клиническими фармакологическими испытаниями, так как они спланированы таким образом, чтобы установить переносимость, безопасность, наличие терапевтического действия, фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, а иногда и первоначальные показатели эффективности при испытаниях на людях. Во время 2-й фазы оцениваются эффективность и безопасность препарата у пациентов с конкретным заболеванием, обычно это плацебо-контролируемые исследования. Иногда 2-ю фазу клинических исследований разделяют на 2а и 2б фазы. 2а фаза включает оценку краткосрочной безопасности лекарственного средства; 2б – доказательство клинической эффективности лекарственного средства и определение терапевтического уровня дозирования при испытании на группе пациентов.

В конце 2-й фазы клинических исследований проводится ряд консультаций между представителями спонсора/производителя препарата и экспертами FDA, в ходе которых решаются все спорные

вопросы и обговариваются особенности проведения крупномасштабных исследований 3-й фазы на больших группах пациентов (тысячи испытуемых) различного возраста, с различной сопутствующей патологией; исследование проводится в многочисленных научно-исследовательских центрах различных стран. Исследования 3-й фазы часто бывают рандомизированными контролируемые. Изучаются все аспекты лечения, включая оценку показателя риск/польза. На основании результатов 3-й фазы клинических исследований принимается решение о регистрации или отказе в регистрации лекарственного препарата.

После завершения клинических исследований спонсор/производитель препарата подает заявку на регистрацию нового препарата (NDA), которая представляет собой формальный запрос на регистрацию препарата в США [2, 4, 9]. Текст заявки часто насчитывает более 100 тыс. страниц, снабженных графиками и таблицами; объясняется весь процесс исследований и испытаний, приводятся негативные и позитивные результаты, побочные эффекты и т.д. После подачи заявки эксперты FDA в течение 60 дней принимают решение о ее рассмотрении. При положительном решении для изучения представленных материалов FDA формирует оценочный комитет, в ходе работы которого эксперты FDA оценивают информацию, которая будет включена в инструкцию по применению NDA, осуществляют инспекторские проверки для ознакомления с условиями производства. Спонсор/производитель препарата должен доказать, что препарат, выходящий на рынок, идентичен тому, который был исследован в доклинических и клинических исследованиях. Требования к производству дженериков ничем не отличаются от таковых к производству оригинальных препаратов.

После рассмотрения этих отчетов FDA посылает своих сотрудников в офисы спонсора/производителя препарата и клинические центры, чтобы на месте провести интервью с мониторами, исследователями, соисследователями и установить подлинность, объективность и точность представленной в отчетах информации. Спонсор/производитель препарата должен получить ответ на свою заявку в течение 10 мес (для приоритетных препаратов – 6 мес).

На основании работы экспертов принимается решение по заявке на регистрацию нового препарата (NDA), оно может быть следующим: «заявка одобрена» (препарат может быть выпущен на рынок); «заявка заслуживает одобрения» (некоторые вопросы должны быть решены перед одобрением и выпуском препарата на рынок); «заявка не заслуживает одобрения» (обнаружено большое количество существенных недостатков; одобрение не может быть получено

в будущем, по крайней мере, без существенных дополнительных данных).

Процесс одобрения заявки на регистрацию нового препарата может также включать требование со стороны FDA, чтобы спонсор/производитель препарата продолжал исследования действия лекарственного препарата даже после выпуска его на рынок. Однако FDA не имеет права принуждать спонсора/производителя препарата к этому в законодательном порядке, поэтому на практике это требование выполняется довольно редко.

Ежегодно FDA разрешает продажу примерно 20–30 новых препаратов. Таким образом, основной акцент государственного регулирования и контроля в США направлен на этапы надзора за разработкой лекарственного препарата, исследований клинической эффективности и безопасности, контроль за производством и допуском препарата на рынок в виде торговой лицензии. Надзор за качеством продукта, находящегося в обращении, осуществляется в рамках фармнадзора, который представляет собой сбор информации об эффективности препарата и его побочных эффектах, а также контроля на стадии обращения (в розничной сети). Например: в 2004 г. из продажи был отозван один из лидеров продаж в США препарат Vioxx (обезболивающее при лечении артрита), одобренный FDA в 1999 г., который вызывал инфаркты и инсульты, пострадало более 100 тыс. человек; в 2010 г. был отозван препарат для лечения лейкозов Mylotarg, одобренный FDA в 2000 г., препарат оказался неэффективным, кроме того, повышал вероятность тромбоза печеночных вен.

В современном мире обращение ЛС происходит на фоне международной гармонизации стандартов по мерам безопасности лекарственных препаратов, их эффективности и качества. Следование определенным стандартам должно быть основой доклини-

ческих (GLP) и клинических (GCP) исследований, а также производства (GMP) ЛС. На современном этапе необходимо не только соблюдение этих международных стандартов, определяющего фактора для государственной регистрации ЛС, но и их совершенствование в соответствии с требованиями процесса глобализации мирового фармацевтического рынка и гармонизации нормативной базы контроля ЛС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. FDA Official Site. About FDA. History. Available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm>
2. FDA Official Site. Brochure «The History of Drug Regulation in the United States». Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/PromotingSafeandEffectiveDrugsfor100Years/UCM114469.pdf>
3. FDA Official Site. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), Chapter V: Drugs and Devices. Part A, sections 351 – 360n. Available at: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/FDCAChapterVDrugsandDevices/default.htm>
4. FDA Official Site. About the FDA Organization Charts. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/UCM291886.pdf>
5. FDA Official Site. About the FDA. Center for Drug Evaluation and Research Organization. Available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/ucm347877.htm>
6. FDA Official Site. FDA Food Safety Modernization Act (FSMA) (111th Congress Public Law 353). Available at: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ353/pdf/PLAW-111publ353.pdf>
7. Мешковский А.П. Роль FDA в регулировании сбыта лекарств в США: маркировка и продвижение фармацевтических препаратов. Фарматека, 2001; 4: 24–36. (Meshkovskii A.P. The role of the FDA in regulating the distribution of drugs in the United States: labeling and promotion of pharmaceutical products. Farmateca, 2001; 4: 24–36).
8. FDA Official Site. Federal Food and Drugs Act of 1906. Available at: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/ucm148690.htm>
9. Kefauver — Harris Amendments to the Food, Drug, and Cosmetic Act 1962. Available at: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm322856.htm>
10. FDA Official Site. The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective. <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143534.htm>

Поступила 12 марта 2014 г.

ROLE OF THE FDA'S DRUG REGISTRATION PROCESS IN THE USA

T.V. Kartavtsova¹; Professor D.M. Andreeva^{2*}, PhD; G.N. Gildeeva, PhD

¹Department for Governmental Regulation of Drug Circulation, Ministry of Health of Russia, Moscow; 3, Rakhmanovsky Pereulok, Moscow 127994

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

SUMMARY

The paper provides the review of the experience of the Food and Drug Administration (FDA), which is associated with the expert examination and regulation of drug circulation in the USA. It considers the FDA's organizational and functional structure, the sequence of actions required for the USA registration of a drug, its approval by the FDA, and its entrance into the pharmaceutical market. Some stages of a registration process are analyzed; the characteristic features of each stage have been found.

Key words: Food and Drug Administration (FDA), legal status, preclinical trials, clinical trials, entrance into the market.