

Вольская Е. А.

**РАЗВИТИЕ РЕГУЛИРОВАНИЯ В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕС И США В 1992—2020 гг.
СООБЩЕНИЕ 3. ФОРМИРОВАНИЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В 2001—2020 гг.**

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, 105064, г. Москва

Публикация является продолжением статьи «Развитие регулирования в сфере обращения лекарственных средств в Европейском союзе (ЕС) и США в 1992—2020 гг.». Рассмотрена история развития европейского фармацевтического законодательства с 2001 по 2020 г. Законы непрямого действия, принятые Европарламентом на первом этапе развития законодательства о лекарственных средствах, не обеспечили в полной мере гармонизацию нормативных баз государств — членов ЕС в сфере фармацевтического рынка. С 2000 г. Европарламент и Совет принимают законы прямого действия — регламенты. Наряду с фармацевтическим Кодексом регламенты по отдельным сегментам фармацевтического рынка составили комплекс законов в сфере обращения лекарственных средств. При разработке законов законодатели учитывали регуляторные нормы США. Несмотря на различия в истории, традициях законодательства и структуре, регуляторные системы США и ЕС в сфере обращения лекарственных средств в основном удалось гармонизировать.

Ключевые слова: лекарственные средства; фармацевтическое законодательство; гармонизация; регулирование деятельности; директива; регламент.

Для цитирования: Вольская Е. А. Развитие регулирования в сфере обращения лекарственных средств в ЕС и США в 1992—2020 гг. Сообщение 3. Формирование законодательства Европейского союза в сфере обращения лекарственных средств в 2001—2020 гг. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2024;32(5):933—940. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-5-933-940>

Для корреспонденции: Вольская Елена Алексеевна, канд. ист. наук, ведущий научный сотрудник отдела истории медицины ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко» Минобрнауки России, e-mail: vols-elena@yandex.ru

Volskaya E. A.

THE DEVELOPMENT OF REGULATION OF PHARMACEUTICALS TURN-OVER IN EU AND THE USA IN 1992–2020. REPORT 3. THE MAKING OF THE EU LEGISLATION OF PHARMACEUTICALS TURN-OVER IN 2001–2020

N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, Moscow, Russia

This article proceeds the topic of the article “The development of regulation of the circulation of medicines in the EU and the USA in 1992–2020.” The history of development of European pharmaceutical legislation in 2001–2020 is considered. The acts of indirect action adopted by EU Parliament at first stage of development of legislation concerning medications failed to fully harmonize normative base of the EU Member States in pharmaceutical market. Since 2000, the EU Parliament and the EU Council adopt laws of direct action — the Regulations. Alongside with the pharmaceutical Code, the Regulations for single segments of pharmaceutical market constituted set of laws related to turn-over of medications. The legislators, at developing EU laws, took into account the US regulatory standards. Despite differences in history, legislative traditions and structure, regulatory systems of the USA and the EU concerning medications turn-over were basically harmonized.

Key words: medications; pharmaceutical legislation; harmonization; regulation; directive.

For citation: Volskaya E. A. The development of regulation of pharmaceuticals turn-over in EU and the USA in 1992–2020. Report 3. The making of the EU legislation of pharmaceuticals turn-over in 2001–2020. *Problemi socialnoi gigieni, zdravookhraneniya i istorii meditsini*. 2024;32(5):933–940 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2024-32-5-933-940>

For correspondence: Volskaya E. A., candidate of historical sciences, the Leading Researcher of the Department of History of Medicine of the Federal State Budget Scientific Institution The N. A. Semashko National Research Institute of Public Health of the Minobrnauka of Russia. e-mail: vols-elena@yandex.ru

Conflict of interests. The author declares absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 12.06.2024
Accepted 15.08.2024

Введение

Настоящая публикация является завершающей частью статьи «Развитие регулирования в сфере обращения лекарственных средств в ЕС и США в 1992—2020 гг.». Первое сообщение освещает развитие законодательства о лекарственных средствах в США. В сообщении 2 представлен исторический процесс на первом этапе развития европейского регулирования в фармацевтической сфере — 1992—

2001 гг., главной задачей которого была гармонизация регуляторных норм в государствах — членах Европейского союза (ЕС) путем введения положений, принимаемых Европейским Парламентом и Советом ЕС. В настоящей публикации освещен второй этап развития европейского фармацевтического права, на котором утверждение законов непрямого действия сменилось принятием нормативно-правовых актов прямого действия — регламентов, получивших приоритет перед национальными нор-

мами и обязательных к исполнению. Представлены результаты сравнительного анализа введения регуляторных норм в США и ЕС, показавший некоторую вторичность европейских норм по отношению к американским, что объясняется стремлением европейских законодателей к созданию общего регуляторного поля на международном уровне. Это способствовало поступательному развитию как фармацевтического рынка ЕС, так и глобального фармацевтического рынка.

Материалы и методы

Источниками исследования послужили нормативные директивы и регламенты ЕС в области сферы обращения лекарственных средств (ЛС), публикации в специализированных изданиях, доступные отчеты и аналитические справки ассоциаций фармацевтической промышленности, материалы профильных конференций. Методы исследования — контент-анализ, историко-системный метод, сравнительный анализ.

Результаты исследования

К середине первого десятилетия нашего века система регулирования фармсферы посредством законов прямого действия утратила свою актуальность. Более того, интерпретации общих норм директив, их детализация в нормативных актах государств — членов ЕС была весьма различной. Несходство процедур и сроков рассмотрения обращений и заявок, требований к оформлению документации, правил взаимодействия с регуляторами создавали серьезные барьеры для фармпроизводителей, в том числе для крупных компаний, планировавших осуществлять деятельность на нескольких национальных рынках европейских стран. Подобные препятствия не способствовали ни процветанию единой фармсферы ЕС, ни развитию глобального рынка лекарств.

Такая ситуация диктовала необходимость унификации законодательных актов и созданию единого фармацевтического законодательства ЕС.

Тем не менее процесс имплементации положений директив в государствах — членах ЕС был завершен, общие базовые законодательные положения в сфере обращения ЛС оказались гармонизированы и действовали достаточно эффективно. Фармацевтический рынок ЕС был готов к единому нормативному регулированию, поскольку взаимодействие его субъектов расширялось и углублялось. Логично было начать применение на общем правовом поле законов прямого действия, в особенности по разделам фармсферы, пока не получившим отражения в регуляторных нормах.

В то же время произошли значительные изменения в структуре ЕС. В 2004 г. в ЕС вошли 10 государств: Венгрия, Кипр, Латвия, Литва, Мальта, Польша, Словакия, Словения, Чехия, Эстония. Через несколько лет в ЕС были приняты Болгария, Румыния и Хорватия. В ряде этих стран до 1990-х годов фармацевтического законодательства не было

вовсе, в других принятые законы не соответствовали нормам законодательства ЕС. Новым государствам предстояло разработать адекватную правовую базу в сфере обращения ЛС либо изменить существующие нормы путем введения в правовое поле требований ЕС. Наряду с приведением в соответствие с положениями Кодекса собственных национальных норм, которое в любом случае было необходимо новым государствам-членам, им предстояло принять к действию и другие нормативные акты ЕС. В целях создания общего фармацевтического рынка, который быстро расширялся, необходимы были меры более решительные, чем постепенная интеграция европейских правил в контекст локальных нормативных актов.

Для законодателей не было смысла в затягивании процесса расширения фармацевтического рынка региона, тем более что в «новых» государствах-членах эффективно развивалось производство качественных дженериков, обещавшее экономию в сфере лекарственного обеспечения. В этом была еще одна предпосылка перехода законодателей к принятию законов прямого действия.

Иными словами, совпали как субъективные предпосылки — готовность «первых» государств ЕС к принятию единых законодательных актов прямого действия, так и объективные причины — необходимость построения жесткими мерами общего правового поля для новой конфигурации Союза.

Регламенты (Regulations) — законы прямого действия — Европейский Парламент и Совет начали принимать в тех областях, в которых требовались срочные и всеобщие (на уровне ЕС) меры для изменения ситуации.

Одним из первых законов прямого действия в фармацевтической сфере стал Регламент ЕС 141/2000 [7] по лекарственным средствам для редких болезней (по орфанным ЛС), принятый Европарламентом и Советом в декабре 1999 г., когда завершалась работа над фармацевтическим Кодексом ЕС. Объект регламентации был выбран из-за острых проблем в лекарственном обеспечении пациентов с редкими болезнями, в числе которых муковисцидоз, акромегалия, лейциноз и другие генетически обусловленные патологии. Проблема заключается в том, что при очень низкой распространенности заболевания (в ЕС этот показатель составляет 5 случаев на 10 тыс. человек, т. е. 1:2000) фармацевтические компании не имеют заинтересованности вкладывать средства и ресурсы в исследования и разработку лекарств для их лечения («не интересные», «не нужные» для компаний препараты также называют орфанными, т. е. сиротскими). Свою роль в принятии данного закона сыграл успешный опыт регулирования орфанного сегмента в США, а также лоббирование фармацевтических компаний, заинтересованных в появлении нового, перспективного с точки зрения государственной поддержки сегмента фармацевтического рынка: пока сегмент общего фармрынка не имеет правового регулирования, в том числе правил регистрации и обращения ЛС,

Здоровье и общество

этот сегмент закрыт для активности фармпроизводителей. Закон вступил в силу через 3 мес после утверждения, что довольно быстро по сравнению с обычной процедурой, длящейся много месяцев. Были законодательно введены материальные мотивации (финансовая поддержка разработки, гарантированные государственные закупки, режим эксклюзивности на фармацевтическом рынке), весьма важные для стимулирования производителей орфанных лекарств [8]. Регламент как закон прямого действия был одним из первых актов довольно жесткого регулирования в области фармацевтического рынка. Такой опыт оказался весьма удачным, как отмечали эксперты, анализируя ситуацию в сегменте орфанных препаратов спустя 10 лет: за эти годы в ЕС выходило на рынок ежегодно в среднем по 70 препаратов по орфанным показаниям (что сравнимо с показателями для США — 93 препарата) [9], поэтому проблемой стало не отсутствие лекарств от редких болезней, а доступность для пациентов всех этих фармпродуктов, которые должны были закупаться на государственные средства [10].

В последующие годы был принят ряд регламентов по другим важным сегментам рынка и специальным областям регламентации фармацевтической деятельности.

Так, в рамках ужесточения борьбы с наркоманией в 2004 г. был принят Регламент (ЕС) № 273/2004 Европейского парламента и Совета о прекурсорах наркотических средств [11], в 2006 г. — Регламент (ЕС) № 1920/2006 Европейского парламента и Совета о Европейском центре мониторинга наркотиков и наркомании. Оба регламента способствовали созданию системы барьеров для незаконного оборота наркотических средств на территории ЕС.

Последующая нормотворческая деятельность была направлена на включение в единое регуляторное поле специальных сегментов фармацевтического рынка ЛС, в том числе таких, как особые категории ЛС, в частности лекарств для применения в педиатрии, или нефармацевтических препаратов для применения в медицине, а также специальных процедур администрирования сферы обращения.

В 2004 г. Европарламентом и Советом был принят весьма важный законодательный акт — регламент 726/2004 о процедурах авторизации и надзора за ЛС для применения у человека (а также ветеринарными ЛС). Этим законом вместо Агентства по экспертизе лекарств (European Medicines Evaluation Agency, ЕМЕА) было создано Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) [12]. Нужно обратить внимание на важность этого регламента: к середине 2000-х годов фармацевтический рынок развивался поступательными темпами, росло количество инновационных препаратов, в том числе биотехнологических, генно-инженерных и клеточных, для применения у людей. Как отмечается в преамбуле регламента, процедуры ЕМЕА по контролю качества при допуске ЛП в обращение перестали соответствовать уровню развития науки и инновационных разработок ЛС,

структура Агентства не могла обеспечить должный уровень экспертизы представленных для регистрации ЛС досье. Новый регламент отвечал на этот запрос, вводил новые требования к экспертной оценке качества ЛП, а также распространял обязательную централизованную процедуру на регистрацию орфанных, иммунобиологических, онкологических ЛС, препаратов для лечения сахарным диабетом и нейродегенеративными расстройствами, СПИДом. Для этого Агентство получило новую структуру экспертных комиссий и научных комитетов.

Важным было нововведение, направленное на централизованное управление мониторингом безопасности ЛС после их поступления в обращение: допуск в обращение ЛС, зарегистрированных по централизованной процедуре, действовал в течение 5 лет, после чего требовалось проводить подтверждение допуска на основании данных по безопасности ЛП при применении в рутинной практике. Регламент также устанавливал процедуры взаимодействия ЕМА с национальными органами, ответственными за авторизацию ЛС.

Централизованная процедура допуска ЛС в обращение предусматривала для ЕМА роль главного консультативного органа, на основании положительного заключения которого Еврокомиссия производит авторизацию ЛС, т. е. регистрацию препарата на территории всех государств — членов ЕС. Таким образом, по сути, данный регламент относится к деятельности регуляторных органов, к сфере администрирования процедур и координации деятельности, осуществляемых регуляторами в сфере обращения ЛС. При этом в части принципов допуска ЛС в обращение и требований к регистрационному досье, которое заявитель представляет для авторизации препарата в ЕМА, дана отсылка к Директиве 2001/83.

С момента принятия до 2020 г. в регламент неоднократно вносили дополнения и изменения, но основные положения остались прежними. Так, в 2019 г. была внесена поправка об изменении резиденции штаб-квартиры ЕМА в связи с брэкситом (Амстердам вместо Лондона).

Регламент 726/2004/ЕС, трактующий установки для регулятора в ходе процедур регистрации, имел большое значение в плане обеспечения четкости и прозрачности работы ЕМА. Другим важным аспектом стало формирование единых информационных систем по мониторингу безопасности ЛС после поступления препарата в обращение — фармаконадзор, а также создание стимула осуществлять его для производителей (необходимость подтверждения регистрации через 5 лет применения ЛП на основе данных мониторинга). Таким образом, декларированные в фармацевтическом Кодексе принципы фармаконадзора получили подтверждение в требованиях закона прямого действия.

В 2006 г. был принят еще один «частный» закон — регламент 1901/2006 по ЛС, применяемым в педиатрии [13]. Проблема с лекарствами для лече-

ния детей стояла остро: больше половины применявшихся в педиатрии лекарств никогда не исследовались с участием детей в качестве субъектов и не имели показаний по детским болезням. Основная причина заключалась в этических нормах, напрямую запрещавших исследовать ЛС на детской популяции раньше или одновременно со взрослыми пациентами. В результате врачи были вынуждены применять лекарства off-label⁸⁰. Специалисты указывали, что в педиатрических стационарах off-label применяется примерно 60% препаратов, в детской реаниматологии — около 70%, а в неонатальных отделениях — почти 90% [14]. Для некоторых болезней, проявлявшихся в детском возрасте, лекарств не было вовсе, и педиатры били тревогу [15].

В США положение дел было схожим. Но в 2003 г. была принята поправка в Федеральный закон о пищевых продуктах, ЛС и косметике, которая при определенных условиях разрешала проведение исследований новых, в том числе биотехнологических, ЛС, применяемых у детей [16]. Условия были довольно жесткими, они предусматривали разрешительную систему на основе заявки в Федеральное агентство по продуктам питания и лекарственным средствам США (Food and Drug Administration, FDA), в том числе представление плана педиатрических исследований (pediatric investigation plan, PIP), который должен быть утвержден специальным комитетом по педиатрическим ЛС. Европейские законодатели пошли тем же путем. Регламент устанавливал условия для проведения клинических исследований с участием детей в качестве субъектов при условии одобрения особым Комитетом перспективного плана исследований, жесткой отчетности. Чтобы побудить производителей проводить затратные и длительные клинические исследования, были предусмотрены такие меры, как эксклюзивность данных сроком на 6 мес, консультирование при составлении PIP и др. Этот регламент также показал свою эффективность: за 3 года после выхода в свет регламента в Комитет по педиатрическим исследованиям ЕМА было подано на экспертизу около 800 планов педиатрических исследований [17].

Следом за регламентом по педиатрическим лекарствам был принят еще один акт по особой категории препаратов — регламент 1394/2007 Европарламента [18] о лекарственных препаратах передовой терапии⁸¹. Документ устанавливает правила допуска в обращение, контроля качества, клинических исследований, надзора за безопасностью применения в медицинской практике (аналогично фармаконадзору) препаратов и средств передовой терапии для применения у человека. К таким средствам относятся генно-инженерные препараты, соматические кле-

точные препараты и биотехнологические клеточные и тканевые продукты, т. е. речь идет об обращении препаратов, получаемых с помощью передовых генетических и клеточных технологий. На момент принятия регламента достижения биотехнологий, успешные изыскания в области генетических и клеточных технологий только начинали претворяться в медицинские методы диагностики и терапии. Ни по одному клеточному или генетическому препарату еще не подавались заявки на разрешение клинических исследований. В Регламенте был решен серьезный методический вопрос: что именно подлежит регистрации — новая передовая технология получения терапевтического продукта или новый продукт для передовой терапии. Автор был свидетелем горячих дискуссий в 2005—2006 гг. в рамках научно-практических конференций Pharma-Recht (Франкфурт-на-Майне) и семинаров Европейской конфедерации фармацевтических предпринимателей (European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs, EUCOPE, Брюссель). Была принята концепция регистрации новых продуктов для передовых методов лечения, согласно которой правила регулирования и процедуры регистрации и фармаконадзора традиционных ЛС распространяются на препараты передовых технологий. Через несколько лет эта концепция была принята и в США. Регламент ЕС ввел специфический сегмент препаратов для передовых технологий в сферу обращения ЛС. Для этого внесены соответствующие дополнения в Директиву 2001/83 и регламент 726/2004, область клинических исследований клеточных и тканевых технологий подчинена Директиве 2001/20 о клинических исследованиях ЛС.

В последующие годы тенденция введения в регуляторную базу фармсферы норм прямого действия продолжилась, в то время как новые директивы по отдельным разделам уже не принимались.

В 2014 г. был принят регламент № 536/2014 о клинических исследованиях [19] — объемный, документ, состоящий из 99 статей, который заменил довольно краткую директиву 2001/20 (в ней содержалось 24 статьи), но по содержанию он также представлял собой «частный» нормативный акт.

Необходимость введения нового закона — прямого, который в деталях регулировал бы все без исключения процессы, объекты и действия участников сферы клинических исследований, — была обусловлена заметным отставанием сферы клинических исследований в ЕС от таковой в США, а именно: в обосновании целесообразности изменения законодательства, представленном в Европарламент в 2012 г., отмечено, что за последние 5 лет из-за различий в разрешительной процедуре в государствах-членах длительность получения разрешения на проведение исследований увеличилась на 90%, а стоимость проведения клинических исследований в ЕС выросла вдвое. В результате производители ЛС, проводящие клинические исследования, перемещают свои проекты в другие страны, количество клинических исследований уменьшилось на 25%, т. е.

⁸⁰ Off-label-use — применение ЛС «вне инструкции», т. е. по показаниям, в дозировках и для контингентов, не указанных в официальной инструкции по медицинскому применению.

⁸¹ Перевод автора, термин «advanced therapy medicinal products» в системе Гарант переведен как «лекарственные средства современной терапии». Режим доступа: <https://base.garant.ru/70256892/?ysclid=lszqxuhxb8405853698>

Здоровье и общество

регион ЕС теряет конкурентоспособность в сфере клинических исследований по сравнению с США [20].

Важнейшими нововведениями нового закона стали следующие нормы:

- нормы непрямого действия заменяются нормами прямого действия, т. е. директива 2001/20/ЕС утрачивает силу по окончании переходного периода, а положения Регламента непосредственно вводятся в правоприменительную практику во всем ЕС;
- центральная роль в новых процедурах отдана онлайн-порталу ЕМА, через него осуществляются все коммуникации разрешительной процедуры («одно окно»);
- унифицированы требования к содержанию заявки на проведение клинических исследований, на процедуру заявки и выдачи разрешений;
- сокращены сроки обработки заявки и оформления разрешения;
- введены новые определения клинических исследований, по сути, это новая классификация исследований [21].

Этот Регламент, регулировавший систему разрешительных процедур для клинических исследований и их контроля на уровне ЕМА и в государствах — членах Евросоюза, оказался одним из немногих законов в сфере обращения ЛС, которые по детализации установок и требований не имели аналога в законодательстве США. Поэтапное вступление в силу положений Регламента способствовало преодолению негативных тенденций и оживлению сферы клинических исследований.

В результате к 2020 г. в ЕС сложилась довольно стройная система регулирования сферы обращения ЛС. Ее стержнем является фармацевтический Кодекс (Директива 2001/83), в который вошли все общие нормы функционирования фармацевтического рынка. Затем были введены в действие законы прямого действия — «частные» регламенты, напрямую регулирующие отдельные виды деятельности и сегменты сферы обращения ЛС, такие как регламент 726/2004 по деятельности регуляторов (ЕМА и национальных органов), регламент 536/2014 по клиническим исследованиям, регламенты по специфическим сегментам педиатрических, орфанных, передовых препаратов.

Комплекс регуляторных актов фармсферы ЕС не ограничивался законами, принимаемыми Европарламентом и Советом. Так, в 2009 г. в Лиссабоне был подписан договор, согласно которому Европарламент и Совет ЕС уполномочили высший орган исполнительной власти ЕС — Европейскую Комиссию — выпускать регуляторные акты в целях реализации требований и положений действующих директив и регламентов. Помимо собственных регламентов, издававшихся Еврокомиссией по узким специальным вопросам фармобращения, предусмотрены еще два варианта: делегированные регламенты (delegated regulation), которые Еврокомиссия

разрабатывает по поручению Европарламента, и имплементационные⁸² регламенты (implementing regulation), которыми могут уточняться и/или дополняться отдельные статьи законов. Они различаются по процедуре утверждения. В сфере обращения ЛС такие виды нормативных актов принимаются довольно редко. Так, в 2013 г. был принят имплементационный регламент № 198/2013 по утверждению маркировки лекарств, подлежащих особому контролю на предмет безопасности («черный треугольник»).

К системе регулирования фармацевтической сферой относятся также руководства, утвержденные на уровне ЕС и публикуемые в официальном бюллетене ЕС наряду с директивами и регламентами. Обычно это руководства по отдельным вопросам, поясняющие и детализирующие конкретные положения законодательных актов; в частности, в марте 2006 г. в целях разъяснения ст. 29 Фармкодекса вышло руководство по определению потенциальной серьезной опасности для общественного здоровья. Регулярно обновляются руководства по надлежащей клинической практике (GCP) и надлежащей производственной практике (GMP)⁸³, указание на необходимость выполнения которых содержится в Директивах 2001/20 и 2001/83 и других законах.

К 2020-м годам была решена проблема несоответствия национальных систем регулирования фармацевтической сферы в государствах — членах ЕС. Регулирование сферы обращения фармпродукции в ЕС приобрело четкую структуру: его стержень составил фармацевтический Кодекс Евросоюза (Директива 2001/83/ЕС), который содержал основные нормы, касающиеся фармацевтической сферы, одновременно действовали регламенты, напрямую регулировавшие ее специальные, частные сегменты (законы о наркотических средствах, об орфанных ЛП, о педиатрических ЛС, о препаратах для передовых технологий) и особые области регламентации (администрирование процессов регистрации ЛС и фармаконадзора, клинические исследования). При достаточной жесткости нормативной базы ей была придана и достаточная пластичность, поскольку при необходимости система допускала оперативное внесение поправок в документы, в том числе посредством подзаконных нормативных документов Еврокомиссии.

Обсуждение

Анализ развития регулирования сферы фармобращения в США и ЕС показал сходство и различия нормативных баз фармацевтического рынка в этих регионах. Сходство проявляется в содержательно близких законодательных положениях и требованиях к процессам обращения ЛС, что объясняется не-

⁸² Имплементационный — вводящий (внедряющий) в текст нормативного акта.

⁸³ Good clinical practice (GCP) — термин, закрепившийся для проведения надлежащей практики проведения клинических исследований; Good manufacturing practice (GMP) — термин, закрепившийся для проведения надлежащей практики производства ЛС.

Хронологическое сопоставление впервые принятых нормативных актов по основным разделам регулирования сферы обращения ЛС в США и ЕС

Раздел регулирования	США	ЕС
Борьба с распространением фальсифицированных ЛС	1938 г. Федеральный закон о продуктах питания, лекарствах и косметике (FD&C Act)	2011 г. Поправка в фармацевтический Кодекс (Директива 2011/62/ЕС)
Обеспечение специалистов и населения информацией о безопасности ЛС	1938 г. FD&C Act	1965 г. Директива 65/65/ЕЭС
Сегментация фармацевтического рынка по категориям аптечного отпуска (рецептурные и безрецептурные ЛС)	1951 г. Поправка в FD&C Act	1992 г. Директива 1992/26/ЕЭС
Допуск ЛС в обращение на основании представления доказательных данных об эффективности и безопасности ЛС по результатам исследований	1962 г. Поправка в FD&C Act (поправка Кефаувера—Харриса)	1965 г. Директива 65/65/ЕЭС
Упрощенная процедура допуска в обращение дженериков. Срок эксклюзивности данных регистрационного досье на оригинальный препарат	1984 г. Поправка в FD&C Act (закон Хэтча—Вакмана о конкуренции)	1987 г. Поправка к Директиве 65/65/ЕЭС (Директива 87/21/ЕЭС)
Правила надлежащих клинических исследований ЛС	1981 г. Руководящий документ FDA. «Надлежащая практика клинических исследований (GCP). Защита людей; информированное согласие»	2001 г. Директива 2001/20
Правила надлежащей производственной практики	1978 г. Свод федеральных правил. Раздел «Производство фармпродуктов»	2001 г. Директива 2001/83 (фармацевтический Кодекс ЕС)
Правила надлежащей дистрибьюторской практики	1978 г. Свод федеральных правил. Раздел «Производство фармпродуктов»	1992 г. Директива 92/25
Маркировка ЛС	1978 г. Свод федеральных правил. Раздел «Производство фармпродуктов»	1992 г. Директива 92/27
Правила надлежащей практики фармаконадзора	2005 г. Руководящий документ FDA «Надлежащая практика фармаконадзора и фармакоэпидемиологической оценки»	2010 г. Поправка в фармацевтический Кодекс (Директива 2010/84/ЕС)
Реклама и методы продвижения ЛС	1978 г. FD&C Act	1992 г. Директива 92/28
Допуск в обращение ЛС для лечения редких заболеваний (орфанных ЛС)	1983 г. Поправка в FD&C Act	2000 г. Регламент ЕС 141/2000
Допуск в обращение ЛС для применения в педиатрии	2003 г. Поправка в FD&C Act (закон «справедливости» педиатрических исследований)	2006 Регламент 1901/2006
Допуск в обращение биотехнологических ЛС для передовой терапии	2012 г. Поправка в FD&C Act	2007 Регламент 1394/2007
Допуск в обращение продуктов для передовой терапии — клеточных технологий, терапевтических продуктов тканевой инженерии, продуктов из клеток и тканей человека	2017 г. Поправка в FD&C Act	2007 Регламент 1394/2007
Сбор доказательных данных о ЛС в реальной клинической практике (real world evidence)	2016 г. Поправка в FD&C Act	Отсутствует (по состоянию на начало 2024 г.)

обходимостью международной интеграции в области разработки инновационных ЛС и в сфере реализации фармацевтической продукции.

Сближение регуляторных норм, относящихся к фармсфере, в США и ЕС в основном осуществлялось путем ориентации европейских разработчиков законов на действующие регуляторные положения в США. Такая методика была закономерна в условиях опережающего развития регулирования в США, роста глобального фармацевтического рынка, львиная доля которого была представлена фармрынком США, и активной деятельности крупных фармпроизводителей из ЕС и США на зарубежных рынках, т. е. европейские нормы разрабатывались с учетом законодательной базы США не по причине простого подражательства, а в силу стремления ввести региональный фармрынок ЕС в мировую систему фармообращения. Соответствие содержания нормативно-правовых систем способствовало созданию глобального фармацевтического рынка.

Фармацевтическое право в США складывалось естественным путем, развиваясь в ответ на запросы общества, системы здравоохранения и фармацевтического рынка, как реакция на конкретные прецеденты и стимулы, требующая нормативного оформления. Законодательство США в области обращения ЛС фактически было представлено одним законом (федеральным законом о пищевых продуктах, ле-

карственных средствах и косметике), руководящими и рекомендательными документами, выпускаемыми FDA, имеющими *de facto* значение подзаконных актов, производственными стандартами, закрепленными в Своде федеральных правил (раздел 21 «Продовольствия и лекарства», ч. 211, подраздел Н, п. 211 «Надлежащая практика производства ГЛС» пп. 150 «Процедуры дистрибуции»).

Законодательная база ЕС начала формироваться еще в рамках Европейского экономического сообщества: в середине 1960-х годов была принята Директива 65/65/ЕЭС — нормативный акт двойственного характера — с одной стороны, вводящий определенные требования, с другой — не обязательный к применению. Моделью для норм, прописанных в этом документе и в следующих директивах ЕЭС вплоть до конца 1980-х годов, служило законодательное регулирование в США.

Отличие от законотворческого процесса в США заключается в том, что европейские законодатели при кодификации норм стремились расширять предмет регулирования, дополняя ключевые нормы тематически близкими предметами регулирования, а в результате получали законы по отдельным разделам сферы обращения ЛС.

С созданием ЕС начался новый этап развития регуляторной системы европейского фармацевтического рынка. Тематика адаптированных и принятых

в 1993—2001 г. директив охватила основы обращения ЛС, что позволило законодателям объединить Директивы Европарламента и Совета в единый фармацевтический Кодекс ЕС. Содержавшиеся в нем нормы были в существенной мере гармонизированы с североамериканской законодательной базой. Постепенно фармацевтический Кодекс ЕС приобрел безусловный авторитет у участников фармацевтического рынка. Однако его установки оказались недостаточно действенными в некоторых специфических областях регулирования из-за отсутствия четкости формулировок, в силу чего детализация оставалась на решение национальных регуляторов. Возникшие на уровне государств — членов ЕС регуляторные различия создавали препятствия для участников фармсферы.

Эти факторы обусловили начало второго этапа развития общеевропейского фармацевтического регулирования — принятие регламентов, следование которым является обязательным для всех государств — членов ЕС и для всех участников общего фармацевтического рынка ЕС. Регламенты принимались по разделам фармсферы, пока не нашлись отражения в законодательстве ЕС, но по которым имелся опыт регулирования в США. Лишь в одном случае европейское регулирование опередило принятие соответствующих норм в США: при введении норм допуски и обращения препаратов для передовых технологий (см. таблицу).

Предложенная периодизация развития фармацевтического права ЕС представляется оправданной, поскольку выделенные исторические этапы отличались по способам регулирования (прямого и непрямого действия) и по объектам управления (основы регулирования фармсферы и отдельные, частные области регламентации). Кроме того, предложенная периодизация в основном соответствует официальному выделению этапов в истории ЕС [22].

К началу 2020-х годов в фармацевтическом праве ЕС не осталось пробелов по сравнению с североамериканским законодательством.

Важно отметить, что как североамериканское законодательство о лекарствах, так и европейское фармацевтическое право включают пять ключевых положений регулирования сферы обращения ЛС, направленных на обеспечение эффективности и безопасности применения ЛС: авторизация на основе доказательств эффективности и безопасности ЛС; честная и доступная информация о препарате для специалистов здравоохранения и для населения; высокое качество данных исследований; фармаконадзор; регламентация рекламы и маркетинга.

Для сближения регуляторных норм чрезвычайно важным оказалось сотрудничество ЕМА ЕС и FDA США в рамках Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации ЛС для применения у человека (International Conference on Harmonization, ICH) — постоянно действующей платформы по разработке стандартов качества ЛС (GCP, GMP, GDP и пр.). Совместная ра-

бота над стандартами надлежащих практик в сфере обращения фармпродуктов не могла не способствовать выработке единых подходов к регулированию фармсферы.

Заключение

Таким образом, в ходе формирования комплексов законодательных норм в США и в ЕС, достаточно различавшихся по истории развития, традициям законодательства и сложившейся структуре, регуляторные системы в сфере обращения ЛС оказались сбалансированными.

Исследование не имело спонсорской поддержки.
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А. К., Рыжков А. А. Влияние права Европейского союза на регулирование национальных рынков фармацевтических средств государств-членов. *Право. Журнал ВШЭ*. 2013;(2):116—33.
2. Бунятян Н. Д., Сакаева И. В., Косарева Т. В., Корсун Л. В., Саканян В. А. Сравнительная характеристика системы регистрации лекарственных препаратов в Российской Федерации и странах Европейского союза. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2011;(2):39—42.
3. Кричевская Е. Ф. Государственное регулирование рынка фармацевтики в странах Европейского союза. *Экономика и право*. 2020;(11):42—6.
4. Олефир Ю. В., Дигтярь А. В., Рычихина Е. М. Предпосылки и цели установления орфанного статуса лекарственного препарата. Мировой опыт и требования законодательства российской федерации. Аналитический обзор. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(6-2):335—53.
5. Lezotte P.-L. Recommendations to Support the Next Phase of International Cooperation, Convergence, and Harmonization. The Pharmaceutical Domain in International Cooperation, Convergence and Harmonization of Pharmaceutical Regulations, 2014. Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/pharmaceuticals-regulation>
6. General principles of medicines regulation. In Adrian Kilcoyne (ed.). *Pharmaceutical Medicine*. Oxford: Oxford University Press; 2013. P. 19—21. Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/med/9780199609147.003.0006>
7. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32000R0141>
8. Вольская Е. «Сиротские лекарства» — шанс для российских производителей? *Ремедиум*. 2002;(6):30—2.
9. Giannuzzi V., Conte R., Landi A. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J. Rare Dis*. 2017;12(1):64. Режим доступа: <https://ojrd.biomedcentral.com/>
10. Michaux G. EU Orphan Regulation — Ten Years of Application. *Food Drug Law J*. 2010;65(4):639—69.
11. Regulation (EC) No 273/2004 of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on drug precursors. Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32004R0273>
12. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>
13. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/

2004. Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32006R1901>
14. Kurz R. Ethik in der paediatrischen Forschung. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2003;12:1276–81.
 15. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. 15/2009, 06.07.2009. Режим доступа: https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2009/15/kinder_sind_keine_kleinen_erwachsenen-30129.html#top
 16. An act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to authorize the Food and Drug Administration to require certain research into drugs used in pediatric patients. Режим доступа: <https://www.govinfo.gov/app/details/PLAW-108publ155>
 17. Schuch T. EU gegen Off-Label-Einsatz. *Medical Tribune*. 2010;42:24.
 18. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance). Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX:32007R1394>
 19. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Режим доступа: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>
 20. Explanatory Memorandum to COM(2012)369. Clinical trials on medicinal products for human use. Режим доступа: https://www.eumonitor.eu/9353000/1/j4nvhd3k3hyd3q_j9v-vik7m1c3gyxp/vj19rqf41bwf
 21. Вольская Е. Модернизация управления сферой клинических исследований в Евросоюзе. *Ремедиум*. 2015;(4):6–9.
 22. History of the EU. Режим доступа: https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/history-eu_en
- Поступила 12.06.2024
Принята в печать 15.08.2024

REFERENCES

1. Volkov A. K., Ryzhkov A. A. Impact of European Union law on regulation of national pharmaceutical markets of Member States. *Law Journal HSE*. 2013;(2):116–33 (in Russian).
2. Bunjatjan N. D., Sakaeva I. V., Kosareva T. V., Korsun L. V., Sakanjan V. A. Comparative Characteristics of the Drug Registration System in the Russian Federation and European Union Countries. *Sheets of the Scientific Center for Expertise of Medical Products. Regulatory studies and expertise of medicinal products*. 2011;(2):39–42 (in Russian).
3. Krichevskaja E. F. State regulation of the pharmaceutical market in the countries of the European Union. *Economics and Law*. 2020;(11):42–6 (in Russian).
4. Olefir Ju. V., Digtjar' A. V., Rychihina E. M. Prerequisites and objectives for establishing the orphan status of the medicinal product. World experience and requirements of the legislation of the Russian Federation. Analytical review. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016;(6-2):335–53 (in Russian).
5. Lezotre P.-L. Recommendations to Support the Next Phase of International Cooperation, Convergence, and Harmonization. *The Pharmaceutical Domain in International Cooperation, Convergence and Harmonization of Pharmaceutical Regulations*, 2014. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/pharmaceuticals-regulation>
6. General principles of medicines regulation. In Adrian Kilcoyne (ed.). *Pharmaceutical Medicine*. Oxford University Press; 2013. P. 19–21. Available at: <https://doi.org/10.1093/med/9780199609147.003.0006>
7. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32000R0141>
8. Volskaya E. “Orphan drugs” — Chance for Russian manufacturers? *Remedium*. 2002;(6):30–2 (in Russian).
9. Giannuzzi V., Conte R., Landi A., et al. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J Rare Disease*. 2017;12 (1):64. Available at: <https://ojrd.biomedcentral.com/>
10. Michaux G. EU Orphan Regulation — Ten Years of Application. *Food Drug Law J*. 2010;65(4):639–69.
11. Regulation (EC) No 273/2004 of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on drug precursors. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32004R0273>
12. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>
13. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32006R1901>
14. Kurz R. Ethik in der paediatrischen Forschung. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2003;12:1276–81.
15. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. 15/2009, 06.07.2009. Available at: https://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2009/15/kinder_sind_keine_kleinen_erwachsenen-30129.html#top
16. An act to amend the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act to authorize the Food and Drug Administration to require certain research into drugs used in pediatric patients. Available at: <https://www.govinfo.gov/app/details/PLAW-108publ155>
17. Schuch T. EU gegen Off-Label-Einsatz. *Medical Tribune*. 2010;42:24.
18. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX:32007R1394>
19. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>
20. Explanatory Memorandum to COM(2012)369 — Clinical trials on medicinal products for human use. Available at: https://www.eumonitor.eu/9353000/1/j4nvhd3k3hyd3q_j9v-vik7m1c3gyxp/vj19rqf41bwf
21. Volskaya E. Modernization of clinical research management in the European Union. *Remedium*. 2015;(4):6–9 (in Russian).
22. History of the EU. Available at: https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/history-eu_en