

УДК 615.12

РОЛЬ ОБЗОРА НАУЧНЫХ РАБОТ В РЕГИСТРАЦИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И ЗОНЕ ЕАЭС

К. С. Мильчаков^{1*}

Резюме. Введение. Обзор доклинических и клинических исследований – обязательный элемент общего технического документа, нового формата регистрационного досье лекарственного средства для Российской Федерации, а также региона Евразийского экономического союза. Разработка обзора научных данных требует специальных компетенций от составителя по поиску, оценке и систематизации информации. **Цель** статьи в описании последних законодательных требований, предъявляемых к обзору научных работ для воспроизведенного лекарственного средства от национального регулятора и Евразийской экономической комиссии, на основании опубликованных нормативно-правовых актов и регуляторного опыта НМА Литобзор. **Заключение.** Обзор научных работ в современном типе регистрационного досье один из ключевых элементов документации по воспроизведенному лекарственному препарату, в определенных случаях обзор заменяет собственные результаты исследований Заявителя. Подготовка обзоров требует большого опыта использования международных библиографических баз данных, знаний в области критической оценки научных исследований и хорошего уровня академического письма, а также осведомленности в области актуального национального законодательства и документов ЕАЭС.

Ключевые слова: регистрационное досье, воспроизведенный лекарственный препарат, дженерик, обзор доклинических исследований, обзор клинических исследований.

Об авторе: К. С. Мильчаков – Кандидат медицинских наук, научный директор НМА «Литобзор»; доцент высшей школы управления здравоохранением ПМГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет); ORCID: 0000-0003-4092-2539; ResearcherID: P-8234-2018.

THE ROLE OF THE SCIENTIFIC OVERVIEWS IN THE GENERIC DRUG REGISTRATION PROCESS IN THE RUSSIAN FEDERATION AND EURASIAN ECONOMIC UNION

K. S. Milchakov^{1*}

Abstract. Background: Non-clinical and clinical overviews are an obligatory part of the Common Technical Document, that is the new format of the registration dossier in the Russian Federation and Eurasian Economic Union. Development of the overview demands on specific skills of the literature search and critical appraisal and also of systematization of scientific data. **Goal** of the paper consists of the description of the latest legislative rules about the development of the reviews for generic drug application by Russian national and EAEU rules and also practical experience of SMA LitReview. **Conclusions:** The review is one of the key elements of the generic drug dossier now in the Russian Federation and EAEU. In some cases, the review can replace the results of own trials of the Sponsor. Review process demands skills of the use of the international bibliographic databases, critical appraisal, good academic writing skills and also knowledge of modern Russian and EAEU law.

Keywords: registrational dossier, generic drug, non-clinical overview, clinical overview.

Information about author: K. S. Milchakov – Candidate of Medical Sciences, Scientific Director of SMA; Associate Professor Higher School of Health Management I. M. Sechenov (Sechenov University); ORCID: 0000-0003-4092-2539; ResearcherID: P-8234-2018.

¹ – Медицинская научная организация «Литобзор», 119261, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 3, к. 2, оф. 25

¹ – Scientific medical journal organization «Litobzor», off. 25, 3/2, Lomonosovsky avenue, Moscow, 119261, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: info@lit-review.ru
Тел.: 8 (495) 646 49 75

ОБЗОР НАУЧНЫХ РАБОТ И УПРОЩЕННЫЙ ПРОЦЕСС РЕГИСТРАЦИИ ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Обзор научных работ, давно существует как классическая часть большинства научно-исследовательских работ, задача которой состоит в отражении ак-

туальности исследуемой научной проблемы, основных исторических вех развития, описании существующих решений, поиска controversий и описания различных точек зрения. Однако, обзор литературы может быть и самостоятельным научным трудом в формате обзорных аналитических статей, экспертных мнений, систематических обзоров литературы и мета-анализов.

Обзор научных работ может принимать две основные формы: так называемые описательного или

качественного обзора литературы (он же аналитический обзор литературы), так и количественного обзора в виде систематического обзора и мета-анализа [1]. Ключевые компетенции, которые стоят в основе аналитического обзора литературы – профессиональный исчерпывающий библиографический мультиязыковой поиск научной литературы, оценка методологического качества найденных научных работ, реферирование, поиск контroversий, систематизация и анализ, синтез своих собственных выводов по проблеме, демонстрация высокого уровня навыков академического письма. Второй тип обзоров (количественный) требует навыков поиска сопоставимых дизайнов научных исследований с целью создания обобщенного математического вывода на основании первичных данных из статей [2].

Большое внимание к обзору научных работ, как к самостоятельному элементу регистрационного досье появилось у фармацевтического рынка относительно недавно, с момента вступления поправок в Федеральный Закон № 61 от 12.04.2010 г. [3] (введена Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ[4]), когда стало возможно использование обзора научных работ в качестве самостоятельного наполнения регистрационного досье без предоставления **собственных результатов доклинических и (или) клинических исследований для воспроизведенных лекарственных препаратов, в случае, если референтный препарат находится на рынке Российской Федерации более 20 лет.** В первую очередь такая возможность регистрации затронула лекарственные средства, для которых вовсе не было дополнительных исследований биоэквивалентности, это лекарственные препараты в форме для парентерального введения, водные растворы, растворы для перорального введения, ЛП, произведенные в форме лиофилизатов для приготовления растворов, газов, ушными или глазными ЛП, ЛП, предназначенных для приготовления растворов для местного применения, или для использования в форме небулайзера и спреев.

Стоит отметить, что формат и специфика обзора научных работ по доклиническим и клиническим исследованиям лекарственных средств диктуется видением национального регулятора, сложившейся из научной традиции советской научной школы и преимуществом подходов ИСН, которые во многом находят отражение в согласованных документах ЕАЭС.

Форматы текстов, источники для поиска научной литературы и наиболее важные проблемы подготовки обзорных модулей будут изложены в данной статье.

ЗАДАЧИ ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ В РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Как было указано ранее, обзор научных работ в классическом варианте (например, для диссертации [5] или классической структуры НИР [6]), ставит несколько важнейших задач в зависимости от наличия научной новизны в научно-исследовательской работе (подчеркнуть актуальность, изложить основные вехи в развитии научной проблемы, найти противоречия, указать внимание читателя на неизученные области, найти и критически оценить аналоги и прототипы решения проблемы).

Однако в отношении обзора научных работ для государственной регистрации лекарственных средств такой подход не является оправданным, так как по сути, обзор не имеет дела с научной новизной и цель текста иная.

Ключевые задачи, которые выполняет обзор изложены в документации по структуре Общего Технического Документа п.6 специальных требований (II) Решения Совета Евразийской экономической комиссии № 78 от 03.11.2016 г.: в обзоре доклинических и клинических данных должны быть указаны:

- резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях – возможные продукты разложения, образующиеся при хранении лекарственного препарата) в сериях лекарственного препарата, который подлежит реализации на фармацевтическом рынке;
- оценка исследований биоэквивалентности или объяснение причины, по которой исследования биоэквивалентности не проводились;
- обновление литературных публикаций об активном веществе данного лекарственного препарата (данное требование может выполняться посредством указания ссылок на публикации в рецензируемых журналах);
- ранее неизвестные или следующие из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы пункты в общей характеристике лекарственного препарата, которые следует проанализировать в доклинических и клинических обзорах (резюме) и подкрепить доказательствами из научной литературы и (или) доказательствами, полученными в результате проведения дополнительных исследований;
- дополнительная информация, доказывающая, что профили безопасности и (или) эффективности заявленного препарата не отличаются от таковых у референтного препарата в случае различия химических форм активного вещества (солей, эфиров,

изомеров, смеси изомеров, комплексов или производных от активного вещества референтного препарата) [7].

Как видно из формулировок закона, обзор научных работ по своим подходам должен использовать принципы составления отчетов по оценке медицинских технологий [8] (OMT, health technology assessment report), нежели методологию научного обзора. Однако, соблюдения жесткой методологии составления отчетов по OMT на данный момент не требуется.

ЮРИСДИКЦИИ ПОДАЧИ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ И ОСОБЕННОСТИ ФОРМАТА ДОСЬЕ

Геополитические изменения в виде формирования единых принципов обращения лекарственных средств в ЕАЭС (с 2014 года) привели к тому что помимо национального рынка фармацевтического государства появился надгосударственный рынок Союза. Для подачи регистрационного досье сразу для всего региона ЕАЭС необходим был унифицированный формат досье, единый для всех государств-членов Союза, им стал адаптированный перевод документов ICH CTD, а именно: Общий Технический Документ (eng. Common technical document). Этот же формат стал обязательным для подачи досье в по ФЗ №61 в Российской Федерации (п. 3 ст. 18 ФЗ № 6 от 21 апреля 2010 г.).

Таким образом, в случае подготовки обзоров научных данных о доклинических и клинических исследованиях лекарственного средства в формате Общего технического документа клиент подает документы не только по ФЗ№61, но по Решениям № 78 [7] и № 79 [9] Комиссии ЕАЭС. При этом до 31 декабря 2020 г. по выбору Заявитель может осуществлять регистрацию лекарственных средств, как по требованиям ЕАЭС, так и в соответствии с национальными требованиями государства-члена. При национальной регистрации страной обращения становится только та страна, которая выдала регистрационное удостоверение.

Альтернативным вариантом является регистрация лекарственного средства сразу по правилам Союза, причем, те Заявители, которые использовали национальный формат подачи должны осуществить перерегистрацию до 2025 года в соответствии с правилами ЕАЭС.

Описывая сложившуюся практику НМА Литобзор по подготовке и подаче обзоров научных работ, стоит разделить портфель кейсов на две типовые ситуации в зависимости от целей Спонсора: регистрация, к примеру, в Российской Федерации или ЕАЭС. Этот выбор диктует дальнейшие шаги по подбору нормативно-правовой базы для успешной подготовки обзоров научных работ.

У национального российского регулятора нет жестких указаний о составе обзора научных работ и достаточном количестве научных работ для государственной регистрации, в федеральном законе № 61 указано лишь использование обзоров вместо результатов собственных исследований Заявителя (п.п. 9 и 10 ст. 18 ФЗ № 61), таким образом, обзор доклинических данных должен дублировать структуру отчета о результатах доклинических исследований, и аналогично для обзора клинических исследований.

Так как общий вектор движения направлен на гармонизацию подходов регистрации с международными документами ICH, то неудивительно, что документах ЕАЭС есть ужесточение по экспертизе и детализации необходимых документов, в том числе обзоров научных данных. Так, появилось деление препаратов на отдельные классы: отличные от привычной дихотомии оригинальные и воспроизведенные препараты, выделены новые ранее неизвестные классы ЛП, такие как гибридные и неполные дженерики, также категория «grandma-drugs». К категории «бабушкиных лекарств» относятся препараты с хорошо изученным применением – эффективность и безопасность молекулы признаны на основе пострегистрационных и эпидемиологических исследований опыт обращения составляет более 10 лет не менее чем в 3 государствах. Сразу стоит отметить, что такое определение отличается от вышеуказанного пункта о 20 годах обращения в Российской Федерации, по процедуре ЕАЭС поэтому стоит уточнить юрисдикции обращения референтов [10].

ОБЗОР ДОКЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Хотелось бы обратить внимание читателя на большую сложность у заявителей при разработке модуля по обзору научных работ доклинических исследований лекарственных средств. Такая ситуация может быть вызвана превалированием в коллективах по регистрации специалистов с высшим фармацевтическим образованием или специалистов «лечебное дело», для которых в данном контексте поиск, сбор и методологическая оценка литературных данных по доклиническим исследованиям может оказаться достаточно сложной задачей.

Формат представления обзора научных работ в виде отчета по доклиническим исследованиям по логике ФЗ № 61 представляет собой модуль 4 «Отчет о доклинических исследованиях». В формате общего технического документа обзор доклинических данных заложен в: модуле 2.4. (обзор доклинических исследований или non-clinical overview). По логике экспертов ЕАЭС обзор, как результат поиска и анализа мировых научных данных, должен быть изложен именно в разделе 2.4. Модуль 2.6 должен включать результаты собственных доклинических исследований Заявителя, ес-

ли они имели место быть, например, для тех дженериков, которые были зарегистрированы в переходные 2007–2014 г., и для которых повторно проводились исследования токсикологии, в противном случае указывается «не применимо к данному типу заявления на регистрацию».

Особое внимание разработчика модуля стоит обратить на процесс подготовки раздела по токсикологии, а именно исследованию острой, подострой и хронической токсичности и местнораздражающему (если применимо) действию лекарственного препарата [11]. В отличие от проблем отбора проведенных клинических исследований по ЛП, которые будут описаны далее, основной задачей составителя при работе с ДКИ обзором является подбор минимально достаточного количества исследований для соблюдения самого формата модуля, так как, как правило, доклинические исследования лекарственных препаратов не попадают в центральную печать и их трудно обнаружить. Именно технология работы с научными данными, в том числе серой литературой, фрагментами доклинических исследований *in vitro*, *in vivo*, скрупулезный скрининг списков библиографии, а также грамотный выбор препаратов-референтов являются ключевыми действиями при проработке модуля обзора доклинических данных лекарственных средств.

Примерный план обзора доклинических данных может быть следующим (модуль 2.4 ОТД):

2.4.1 Обзор стратегии доклинического изучения	2.4.4.2 Токсичность многократных доз
2.4.2 Фармакология	2.4.4.3. Генотоксичность
2.4.2.1 Общие свойства	2.4.4.4 Канцерогенность
2.4.2.2 Фармакодинамический механизм действия	2.4.4.5 Токсическое воздействие на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие
2.4.2.3 Первичная фармакодинамика	2.4.4.6 Местная переносимость
2.4.2.4 Вторичная фармакодинамика	2.4.4.7 Прочие исследования токсичности
2.4.2.5 Фармакодинамические лекарственные взаимодействия	2.4.4.8 Экоотоксичность
2.4.3 Фармакокинетика	2.4.4.9 Токсикология отдельных компонентов лекарственной формы
2.4.3.1 Фармакокинетические лекарственные взаимодействия	2.4.4.10 Табличный отчет о токсикологических исследованиях, включенных в обзор
2.4.3.2 Фармакология безопасности	2.4.5. Обобщающий обзор и выводы
2.4.4 Токсикология	2.4.6. Список использованной литературы
2.4.4.1 Острая токсичность	

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

По аналогии с обзором доклинических исследований (данных) обзор клинических исследований должен дублировать по структуре отчет клинических исследований (в соответствии с ФЗ № 61) или соблюдать

структуру, устоявшуюся в документах ICH, применимую к общему техническому документу.

Пример план обзора клинических данных (модуль 2.5 ОТД):

2.5.1. Обоснование разработки препарата	2.5.4.1. Клинические исследования и исследуемая популяция
2.5.2. Обзор биофармацевтических данных	2.5.4.2. Дозировка и длительность лечения
2.5.2.1. Биодоступность	2.5.5. Обзор безопасности
2.5.2.2. Биоэквивалентность	2.5.5.1. Мировой опыт по безопасности
2.5.3. Обзор клинической фармакологии	2.5.5.1.1. Противопоказания
2.5.3.1. Фармакокинетика	2.5.5.1.2. Особые предостережения и меры предосторожности в использовании
2.5.3.1.1. Абсорбция/Всасывание	2.5.5.1.3. Беременность и лактация
2.5.3.1.2. Распределение, Связывание с белками	2.5.5.1.4. Влияние на способность управлять автомобилем и работать с техникой
2.5.3.1.3. Метаболизм	2.5.5.1.5. Нежелательные эффекты
2.5.3.1.4. Выведение	2.5.5.1.6. Передозировка
2.5.3.1.5. Фармакокинетика у особых групп населения	2.5.5.2. Постмаркетинговый опыт
2.5.3.2. Фармакодинамика	2.5.6. Выводы о пользе и риске
2.5.3.3. Взаимодействия	2.5.7. Список использованной литературы
2.5.4. Обзор эффективности	

Принципы обзора клинических исследований с позиции доказательной медицины будут изложены в следующем разделе статьи.

У читателя также может возникнуть вопрос относительно отличия в наполнении модулей 2.4 (обзор) и 2.6 (резюме) и модуля 4 (отчет) для доклинических данных, аналогично и 2.5, 2.7 и модуля 5 в случае клинических данных. По логике Общего технического документа, представляющего собой гармонизированный подход ICH CTD объем и подробность изложения модулей должен увеличиваться от меньшего значения к большему. Так, 2.4 представляет собой краткий обзор и критическую оценку всех проведенных исследований, 2.6 таким образом – краткое описание каждого отдельного исследования, а модуль 4 – развернутое описание каждого индивидуально-исследования или исследований, иными словами отчет о доклиническом (их) исследованиях. Такова же логика и для клинического обзора, резюме и отчета о клиническом исследовании в модулях 2.5, 2.7 и 5, соответственно.

Вновь вернемся к вопросу наполнения модулей 2.6 и 2.7. В тех случаях, когда собственные данные для регистрации препаратов не требуются (хорошо изученные – но обратите внимание, что их критерии не только 10 лет и 3 страны, а еще критерии из приложения № 1 к Правилам регистрации; фитопрепараты и гомеопатия) в данных разделах досье формируется электронный файл, где указывается «Не применимо к данному виду заявления на регистрацию».

Таблица 1.

Перечень наиболее популярных библиографических баз данных для подготовки обзоров научных работ для государственной регистрации лекарственных средств

Ресурс	Комментарии
www.pubmed.com	Крупнейшая библиографическая база данных в биомедицинской отрасли
http://www.cochranelibrary.com/	Содержит ценную информацию о кохрановских обзорах
http://www.lookchem.com/	База данных о химических соединениях
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/	База данных о химических соединениях
http://www.aldrichmarketselect.com/	База данных действующих веществ
https://toxnet.nlm.nih.gov	База данных по токсикологии
https://ntp.niehs.nih.gov/	База данных по токсикологии
https://scholar.google.ru	База данных по научной литературе с упрощенным поисковым интерфейсом в привычном диалоговом формате
http://elibrary.ru	Крупнейшая база данных российских научных периодических изданий
www.cyberleninka.ru/	База данных российских научных периодических изданий с открытым доступом к полному тексту
www.drugs.com	База данных лекарственных препаратов, одобренных FDA
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/	Отчеты и обзоры для FDA от компаний-спонсоров
http://www.pubfacts.com/	Портал-компилятор данных CNKI, VIP, WanFang, SinoMed, PubMed, Cochrane Library, и clinicaltrials.gov
http://www.science.gov/	Американский портал с публикацией данных научных исследований, в том числе лекарственных средств
http://www.refdoc.fr	Отсылочная база данных по научно-техническим ссылкам Франции
https://www.jstage.jst.go.jp/browse	Japan Science and Technology Agency
https://www.tib.eu	German National Library of Science and Technology
www.clinicaltrials.gov	База данных клинических исследований США
www.grls.ru	База данных клинических исследований Российской Федерации
https://www.clinicaltrialsregister.eu	Европейская база данных клинических исследований
http://www.hra.nhs.uk/	Департамент клинических исследований Соединенного Королевства

Для генерических лекарственных препаратов, подаваемых по общей процедуре в разделе 2.6. – указывается в файле «не применено...», в разделе 2.7. – дается резюме БЭИ. Для генерических лекарственных препаратов, подаваемых по процедуре биоэквивалента в разделе 2.6. – аналогично, в разделе 2.7. – дается резюме отчета о применении процедуры биоэквивалента (анализ растворимости АФИ и его физико-химических свойств с точки зрения биофармацевтических аспектов, анализ пропорциональности дозировок, ТСКР и анализ фармакологических рисков).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ БАЗЫ ДАННЫХ И ОБЪЕМ ИНФОРМАЦИОННОГО ПОИСКА

Обзор литературы в контексте регистрации воспроизведенного лекарственного средства приобретает одно из важнейших позиций. В данной статье предлагается кратко рассмотреть основные этапы работы с медицинской информацией:

- ✓ Информационный поиск
- ✓ Критическая оценка информации
- ✓ Систематизация научных данных

Ключевыми источниками информации для поиска научной информации становятся библиографические базы данных, библиографические каталоги научных библиотек и каталоги серой литературы. В качестве примера можно привести ряд наиболее используемых баз (таблица 1).

При многообразии баз данных стоит помнить о трудоемкости процесса поиска, первичного ознакомления с источником и его критической оценки. Обычно такие задачи передаются отдельному должностному лицу (райтеру, менеджеру по клиническим исследованиям или медицинскому советнику) в штате медицинского отдела, или отдела по регистрации лекарственных средств. В случае больших объемов по регистрации функция может быть передана на аутсорс специализированным информационным службам.

Поиск осуществляется по наборам типовых ключевых слов и определенным элементам поисковых словарей (наиболее популярен Mesh – элемент поисковой лексики в системе Pubmed). Поиск может осуществляться как с помощью упрощенного интерфейса – поисковую строку, так и через конструктор поисковых запросов с использованием булевских операторов.

После подбора пула высоко релевантных статей по различным аспектам доклинической и клинической фармакокинетики и фармакодинамики, токсикологии важным элементом становится отбор информации и оценка ее качества.

В данном случае, мы рекомендуем использовать стандартную шкалу доказательности данных в рамках дизайна проведенного исследования, где наиболее доказательными становятся рандомизированные клинические исследования с последующим мета-анализом, имеющее хотя бы одно РКИ, контролируемые исследования, неконтролируемые наблюдательные исследования и экспертные мнения. Соответственно, при первичном анализе мы можем разделить накопленную научную информацию по методу ее по-

лучения в соответствии с дизайном исследования, в последствии при большом количестве исследования мы можем остановиться на уровне доказательности первого класса и углубиться в анализ качества мета-анализов или РКИ на основании шкал: SPIDER, PICO [12], AMSTAR[13] и пр. При отсутствии РКИ – сделать вывод о качестве нерандомизированных контролируемых исследований и т.д. Как видит читатель в данном случае все зависит от количества представленной информации и возможности, в принципе, использовать фильтрацию для включения исследования в обзор исходя из методологии качества.

Стоит отметить, что в ряде случаев при перерегистрации лекарственного средства или первичной подачи препарата, которые находится в обороте достаточно давно мы сталкиваемся с ситуацией, когда массив накопленных данных является неудовлетворительным с точки зрения методологического качества работ, в таком случае на первый план должна выходить полнота анализа информации в соответствии с хронологией оборота препарата, детальность описания имеющихся данных с указанием неполноты каждого отдельного исследования, возможным проведением сетевых и непрямых сравнений эффективности и безопасности лекарственного препарата.

ВАЛИДАЦИЯ ДОСТОВЕРНОСТИ ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ

Стоит также упомянуть о заимствовании мировой практики сбора копий литературных источников, которые были использованы при подготовке обзоров научных данных для регистрационного досье по новым требованиям ЕАЭС. Речь идет о систематизации (в первичном виде) той информации, которая была использована в процессе подготовки обзора литературы. Такими источниками могут быть оригиналы статей в периодических научных журналах, абстракты и аннотации статей, монографии, материалы тезисов и конференций, серая литература, в том числе диссертации (и их авторефераты). Расположение копий литературных источников в общем техническом документе предусмотрена в позиции 2.7.5 [7].

Основная цель предоставления копий литературных источников – валидация и объективизация того массива первичных литературных данных, который был задействован при подготовке обзора научных работ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения федерального законодательства и геополитические факторы привели к трансформации досье лекарственного средства для государственной регистрации. Обзор научных работ стало возможным

предоставлять в качестве дополнения, а в ряде случаев и замены документации по собственным доклиническим и клиническим исследованиям Спонсора.

Таким образом, появляется необходимость в развитии компетенций по библиографическому поиску и критической оценке методологии качества работ, и синтезу аналитических обзорных текстов для сопровождения регистрации лекарственных средств воспроизведенных лекарственных средств.

Трудности при подготовке обзоров научных работ можно подразделить на несколько направлений в зависимости от накопленной доказательной базы изучения и применения препарата: подбор минимально необходимого количества научных работ по изучаемому препарату, например в ситуации доклинического модуля для давно зарегистрированного препарата отечественного производства, или, как например, в ситуации с динамически развивающимися направлениями, ориентация в большом массиве информации, критическая оценка большого количества работ, оценка их методологии. Также определенные трудности может вызывать работа с оригинальными документами на редких языках и навыки академического письма при подготовке текста, не говоря уже о трудоемкости самого обзорного процесса.

В любом случае вне зависимости от формата обзора научных работ регулятор хочет видеть аргументированную позицию Заявителя о балансе польза-риск при применении референтного препарата и определение целесообразности и необходимости дополнительных исследований описываемого лекарственного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bordens K., Abbott B.* Reviewing the Scientific Literature // *Research Designs and Methods.* 2004. С. 63–94.
2. *Pollock A., Berge E.* How to do a systematic review // *International Journal of Stroke.* 2017. Т. 13. № 2. С. 138–156.
3. Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61: ред. 04.06.2018. [Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv. Federal'nyj zakon ot 12 aprelya 2010 g. № 61: red. 04.06.2018.] [On circulation of medicines. Federal law № 61 of 12 April 2010.: ed. 04.06.2018.] Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (accessed 22.08.2018).
4. О внесении изменений в Федеральный закон Об обращении лекарственных средств. Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. № 429: ред. 22.12.2014. [O vnesenii izmenenij v Federal'nyj zakon Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv. Federal'nyj zakon ot 22 dekabrya 2014 g. № 429: red. 22.12.2014.] [On amendments to the Federal law on circulation of medicines. Federal law № 429 of 22 December 2014.: ed. 22.12.2014.] Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172505/ (accessed 22.08.2018).
5. ГОСТ Р 7.0.11–2011. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления // Москва: РОССТАНДАРТ. Дата обновления: 16 июня 2015. [GOST R 7.0.11–2011. Dissertaciya i avtoreferat dissertacii. Struktura i pravila oformleniya // Moskva: ROSSTANDART. Data obnovleniya: 16 iyunya 2015.] [GOST R 7.0.11–2011.

- Dissertation and dissertation abstract. The structure and rules of registration // Moscow: ROSSTANDART. Updated: June 16, 2015.] Available at: <http://gost.ru> (accessed 24.08.2018).
6. ГОСТ Р 7.32–2001. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления // Москва: РОССТАНДАРТ. Дата обновления: 16 июня 2015. [GOST R 7.32–2001. Otchet o nauchno-issledovatel'skoj rabote. Struktura i pravila oformleniya // Moskva: ROSSTANDART. Data obnovleniya: 16 iyunya 2015.] [GOST R 7.32–2001 Report on research work. The structure and rules of registration // Moscow: ROSSTANDART. Updated: June 16, 2015.] Available at: <http://gost.ru> (accessed 24.08.2018)
 7. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 78 от 03.11.2016 г. [О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. Reshenie Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii № 78 ot 03.11.2016 g.] [On the Rules of registration and examination of medicines for medical use. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission № 78 dated 03.11.2016] Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411969/cncd_21112016_78 (accessed 22.08.2018).
 8. DACENTA. A review of organisational and patient-related assessments in HTAs published by INAHTA members / Danish Centre for Health Technology Assessment.—National Board of Health: 2007. С. 131.
 9. О Требованиях к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 79 от 30.06.2017. [О Требованиях к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения. Reshenie Soveta Evrazijskoj ehkonomicheskoy komissii № 79 ot 30.06.2017.] [On the Requirements for electronic form of statements and documents of the registration dossier provided during the registration and examination of medicinal products for medical applications. The decision of the Council of the Eurasian economic Commission № 79 from 30.06.2017.] Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71611336/> (accessed 22.08.2018).
 10. Рождественский Д. А. Приведение досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями ЕАЭС. [Rozhdestvenskij D. A. Privedenie dos'e lekarstvennogo preparata v sootvetstvie s trebovaniyami EAEHS.] [Ghost dossier of a medicinal product in accordance with the requirements of the EEC.] Available at: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LS1/Documents/Рождественский%20АдамСмит%202017.pdf> (accessed 22.08.2018 г.)
 11. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2014. С. 328. [Rukovodstvo po ehkspertize lekarstvennyh sredstv. Tom I. – М.: Grif i K, [Guidelines for the examination of medicines. V. I – М.: Fretboard.] 2014. P. 328.]
 12. Cooke A, Smith D, Booth A. Beyond PICO. / 1Cooke A, Smith D, Booth A. Beyond // Qual Health Res. 2012. T.22. № 10. С.1435–1443.
 13. Shea B. J., Hamel C., Wells G. A., Bouter L. M. et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. / J Clin Epidemiol. 2009. T. 62. № 10. С. 1013–1020.