

ПРОГРАММЫ РАННЕГО ДОСТУПА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ БРИКС, ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА, СОЕДИНЕННЫХ ШТАТОВ АМЕРИКИ

В. В. Омеляновский^{1,2}, Н. П. Рукавицына¹ ✉, П. А. Мухортова¹, А. А. Кингшотт^{1,2}, С. И. Зинадинов¹, А. Г. Харитонов^{1,3}, Е. И. Минакова¹, Л. О. Крехтунова¹, В. О. Барышева¹

¹ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, г. Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

Одной из основных задач здравоохранения является обеспечение своевременной доступности эффективных и безопасных лекарственных препаратов населению. Цель настоящего обзора заключается в оценке различных подходов, обеспечивающих ранний доступ к лекарственным препаратам в странах БРИКС (список участников по состоянию на 01.10.2023), а также в Европейском Союзе и Соединенных Штатах Америки. Данный этап жизненного цикла лекарственных препаратов тесно связан с дальнейшей траекторией их движения на рынке и скоростью доступа пациентам, а также отчасти и с вопросами финансирования и возмещения, которые напрямую определяют их доступность населению. В статье приведена информация об особенностях расширенного доступа для незарегистрированных лекарственных препаратов в рамках сострадательного использования и предоставления терапии в рамках программ раннего доступа, финансируемым фармацевтическими компаниями, а также отображены подходы ускоренной регистрации и регистрации лекарственных препаратов при ограниченных клинических данных. Описаны практики рассматриваемых стран по программам раннего доступа.

Ключевые слова: регистрация лекарственных препаратов, сострадательное использование, расширенный доступ, ускоренный доступ, ускоренная экспертиза, условная регистрация, научное консультирование, прорывная терапия, трансфер технологий

Вклад авторов: Омеляновский В. В. — редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Рукавицына Н. П. — обзор публикаций по теме статьи (РФ, США), написание текста статьи, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Мухортова П. А. — обзор публикаций по теме статьи (РФ, ЕС), написание разделов, редактирование текста; Кингшотт А. А. — составление резюме, написание текста статьи, редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Зинадинов С. И. — обзор публикаций по теме статьи (ЮАР), написание разделов текста (ЮАР) и редактирование текста; Харитонов А. Г. — обзор публикаций по теме статьи (Индия), написание разделов текста (Индия), редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Минакова Е. И. — обзор публикаций по теме статьи (Бразилия), написание разделов текста (Бразилия) и редактирование текста; Крехтунова Л. О. — обзор публикаций по теме статьи (КНР), написание разделов текста (КНР), редактирование текста, подготовка рукописи для публикации; Барышева В. О. — редактирование текста.

✉ **Для корреспонденции:** Надежда Петровна Рукавицына
Хохловский пер., д. 10, стр. 5, г. Москва, 109028, Россия; rukavitsyna@rosmedex.ru

Статья поступила: 31.10.2023 **Статья принята к печати:** 12.11.2023 **Опубликована онлайн:** 27.11.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.029

MEDICINAL PRODUCT EARLY ACCESS PROGRAMS: EXPERIENCE OF THE BRICS GROUP, EUROPEAN UNION, AND UNITED STATES OF AMERICA

Omelyanovskiy VV^{1,2}, Rukavitsyna NP¹ ✉, Mukhortova PA¹, Kingshott AA^{1,2}, Zinadinov SI¹, Kharitonova AG^{1,3}, Minakova EI¹, Krekhtunova LO¹, Barysheva VO^{1,2}

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ First Moscow State Medical University named after Sechenov IM (Sechenov University), Moscow, Russia

Timely accessibility of effective and safe medicinal products is one of the main tasks of healthcare. The goal of the present review is to assess various approaches that provide an early access to medicinal products within the BRICS group (list of participants as of 01.10.2023), European Union and United States of America. The stage of the life cycle of medicinal products is closely associated with their further movement in the market, patient access rate, and partially with the issues of their financing and reimbursement, which directly influence their affordability for population. The article contains data about the specifics of expanded access to unregistered medicinal products used on a compassionate basis and presenting therapy under early access programs financed by pharmaceutical companies; it also describes approaches to accelerated registration and registration of medicinal products in case of limited clinical data. Experience of the reviewed countries in early access programs is described.

Key words: regulatory approval of drugs, compassionate use, expanded access, expedited access, accelerated expertise, conditional registration, scientific advice, breakthrough therapy, technology transfer

Author contribution: Omelyanovskiy VV — text editing, preparing the manuscript for publication; Rukavitsyna NP — review of publications related to the article topic (RF, USA), writing an article, text editing, preparing the manuscript for publication; Mukhortova PA — review of publications related to the article topic (RF, EU), writing sections, text editing; Kingshott AA — writing an abstract, writing an article, text editing, preparing the manuscript for publication; Zinadinov SI — review of publications related to the article topic (South Africa), writing text sections (South Africa) and text editing; Kharitonova AG — review of publications related to the article topic (India), writing sections (India), text editing, preparing the manuscript for publication; Minakova EI — review of publications related to the article topic (Brazil), writing sections of the (Brazil) and text editing Krekhtunova LO — review of publications related to the article topic (China), writing text sections (China), text editing, preparing the manuscript for publication; Barysheva VO — text editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nadezhda P. Rukavitsyna
Khokhlovsky per., 10, str.5, Moscow, 109028, Russia; rukavitsyna@rosmedex.ru

Received: 31.10.2023 **Accepted:** 12.11.2023 **Published online:** 27.11.2023

DOI: 10.24075/medet.2023.029

Обеспечение здоровья населения является одним из приоритетных направлений государственной политики различных стран мира. Вместе с тем, своевременное предоставление лекарственных препаратов (ЛП) населению представляет собой ключевую задачу системы здравоохранения [1]. Процесс создания и вывода на рынок оригинальных ЛП сопряжен с колоссальными трудовыми, временными и ресурсными затратами. Так, от 10 до 15 лет может потребоваться для регистрации новой молекулы после ее открытия, а затраты могут варьировать в размере от 160 млн. долларов до 4,56 млрд. долларов в зависимости от терапевтической области применения и особенностей производства ЛП [2]. Таким образом, пациенты получают возможность применять ЛП после долгих лет их разработок и вывода в обращение.

В мировой практике существуют различные меры по ускорению доступа к пациентам инновационных ЛП, применяемых в области наиболее значимых нозологий, которые представлены программами раннего доступа. Среди них можно выделить следующие направления.

1. **Обеспечение доступности ЛП до начала коммерческого обращения (расширенный доступ/согласительное использование)** [3].
2. **Ускорение доступа в рамках регистрационных процедур:**
 - а) научное консультирование на различных пререгистрационных этапах жизненного цикла ЛП;
 - б) сокращение сроков проведения регистрационных процедур;
 - в) механизмы регистрации на основании ограниченных клинических данных.

Целью данных программ, с одной стороны, является предоставление пациенту необходимого лечения, а с другой — обеспечение безопасности и эффективности проводимой терапии. Стоит отметить, что ЛП в необходимом объеме становятся доступны населению только после получения одобрения на государственное финансирование. На сегодняшний день вопросы обеспечения новых ЛП на национальном уровне преимущественно поднимаются на пострегистрационном этапе, но могут быть рассмотрены также и параллельно для последующего ускорения внедрения в клиническую практику. Другими словами, рассматриваемые в данной статье меры раннего доступа являются первым этапом в обеспечении пациентов необходимыми ЛП.

В рамках данного обзора будут рассмотрены различные практики по обеспечению более быстрого доступа ЛП на рынок в России, а также других странах БРИКС (англ. BRICS — сокращение от Brazil, Russia, India, China, South Africa) — межгосударственное объединение пяти государств: Бразилии, России, Индии, Китайской Народной Республики (КНР), Южно-Африканской Республики (ЮАР); Европейского союза (ЕС) и Соединенных Штатов Америки (США).

ПРОГРАММЫ РАСШИРЕННОГО ДОСТУПА (СОГЛАСИТЕЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ)

Расширенный доступ, также называемый «согласительным использованием» (от англ. Compassionate Use), дает пациентам возможность получить лечение ЛП на разных этапах жизненного цикла ЛП. В рамках программ расширенного доступа пациентам могут быть предоставлены ЛП, исследуемые в ходе клинических исследований (КИ), или ЛП, прошедшие оценку эффективности и безопасности в рамках КИ, но находящиеся в процессе рассмотрения

заявки на регистрацию, или ЛП, уже ожидающие разрешения на обращение после одобрения регистрации. Таким образом, данные программы позволяют пациентам использовать незарегистрированные ЛП, а также зарегистрированные до их одобрения для коммерческого обращения и в некоторых странах — до получения одобрения на возмещение. Программы согласительного использования могут быть применены только для тех ЛП, которые способны помочь пациентам с угрожающими жизни, длительными или серьезно инвалидизирующими заболеваниями, для которых на данный момент отсутствует лечение или имеется неудовлетворенная медицинская потребность [3, 4, 5].

Следует отметить, что программы расширенного доступа отличаются от КИ прежде всего целью проведения, которая заключается в предоставлении пациенту необходимого лечения в условиях неудовлетворенной медицинской потребности и не предполагает сбор информации об эффективности терапии, как в КИ. Однако данные о нежелательных явлениях проводимого лечения должны быть зафиксированы в рамках правил по фармаконадзору, а в некоторых случаях в ходе предоставления ЛП по программам расширенного доступа, спонсируемым фармацевтическими компаниями, проводится дополнительный сбор данных по эффективности и безопасности применения ЛП с целью его дальнейшего продвижения при выводе на рынок [6]. Первичное назначение ЛП пациенту осуществляет врач на основании клинической ситуации, а регуляторный орган каждой отдельной страны в соответствии с национальным законодательством выносит решение о возможности ввоза незарегистрированного ЛП и его применения у пациента. Инициатором программы расширенного доступа может быть врач или группа врачей, производитель ЛП или уполномоченный национальный регуляторный орган [3, 4]. При этом этический комитет вовлекается в процесс принятия решения о необходимости предоставления ЛП в рамках программ расширенного доступа только в некоторых странах (США, Испания и Италия) [7].

Программы расширенного доступа могут быть представлены различными вариантами в рассматриваемых странах и могут быть разделены следующим образом:

- разрешают использование незарегистрированных ЛП, однако только для определенной когорты/группы пациентов (США, Германия);
- разрешают использование среди индивидуальных пациентов (страны БРИКС, большинство стран ЕС, США).

Следует отметить, что программы расширенного доступа представлены во всех анализируемых странах [3, 8, 9, 10, 11]. Так, например, в России ввоз незарегистрированного ЛП возможен пациентам или группе пациентов по жизненным показаниям при наличии решения врачебной комиссии и получения разрешения на ввоз со стороны уполномоченного федерального органа исполнительной власти на основании соответствующего заявления [12]. В Индии ввоз незарегистрированных ЛП для лечения пациента возможен на основании персональной заявки от пациента или больницы. К примеру, данный механизм был реализован для обеспечения пациентов, страдающих резистентной формой туберкулеза, ЛП бедаквилин и деламаид [13]. В Бразилии введена дополнительная программа раннего доступа для инновационных ЛП, позволяющая пациентам после окончания КИ, но до регистрации ЛП в стране, продолжать начатую терапию [14, 15, 16].

ПРОГРАММЫ УСКОРЕННОГО ДОСТУПА

На сегодняшний день не существует абсолютно одинаковых регуляторных систем, но процедуры ускоренного доступа в рассматриваемых странах часто перекликаются как терминологически (в названии), так и по используемым в них подходам. Стоит отметить, что совпадение названий некоторых программ не означает их смысловую идентичность (рис.).

НАУЧНОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ НА РАЗЛИЧНЫХ ПРЕДРЕГИСТРАЦИОННЫХ ЭТАПАХ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА ЛП

В России как члене Евразийского экономического союза (ЕАЭС), согласно статье 26 Решения № 78, предусмотрены научные и предрегистрационные консультации уполномоченными органами или экспертными организациями государств-членов по запросу заявителя. Консультации проводятся до подачи заявления на регистрацию ЛП по вопросам, связанным с проведением аналитических испытаний, доклинических и клинических испытаний (ДКИ и КИ), аспектам процедуры регистрации и по многим другим вопросам. Также в России в рамках реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека» создан центр трансфера медицинских технологий, цель которого заключается в осуществлении содействия разработчикам лекарственных средств (ЛС) и методов в сфере охраны здоровья [17].

Практика научного консультирования также встречается в Бразилии, ЮАР, КНР, где осуществляется основным органом по регулированию обращения лекарственных препаратов. Целью проведения консультации с соответствующим органом является рассмотрение и согласование формата заявки, обсуждение технических

вопросов подачи досье на регистрацию и подходов к регистрации [18, 19, 20].

Среди рассматриваемых стран наиболее долгий опыт экспертизы в проведении научного консультирования представлен в США и ЕС. В США практикой научного консультирования с 2009 г. занимается FDA, в ЕС с 1995 г. — EMA. Кроме того, начиная с 2006 г., доступна процедура параллельного консультирования с двумя агентствами EMA с FDA [21].

В FDA существует четыре типа консультаций, для каждого из которых строго определен круг рассматриваемых вопросов [22].

В рамках EMA существует Целевая группа по инновациям (от англ. Innovation Task Force, ITF), обеспечивающая возможность неформального раннего диалога с заявителями [23].

Также с 2016 г. в ЕС существует программа PRIME для поддержки разработки ЛС, предназначенных для терапии заболеваний, для которых на данный момент не существует достаточного количества терапевтических опций. Программа предполагает расширенное взаимодействие и ранний диалог с разработчиками перспективных ЛС для оптимизации планов разработки и ускорения оценки при регистрации [24]. Результаты работы программы показывают, что успешная условная регистрация 8 ЛП, участвовавших в программе PRIME, предоставила возможность пациентам получить их в среднем на 3,75 года раньше, чем если бы регистрация проводилась по стандартной процедуре [25].

Также следует отметить, что с июля 2017 г. возможны и параллельные консультации EMA с Европейской сетью по оценке технологий здравоохранения (European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA). Эта процедура заменяет параллельную процедуру научного консультирования органами EMA и EUnetHTA,

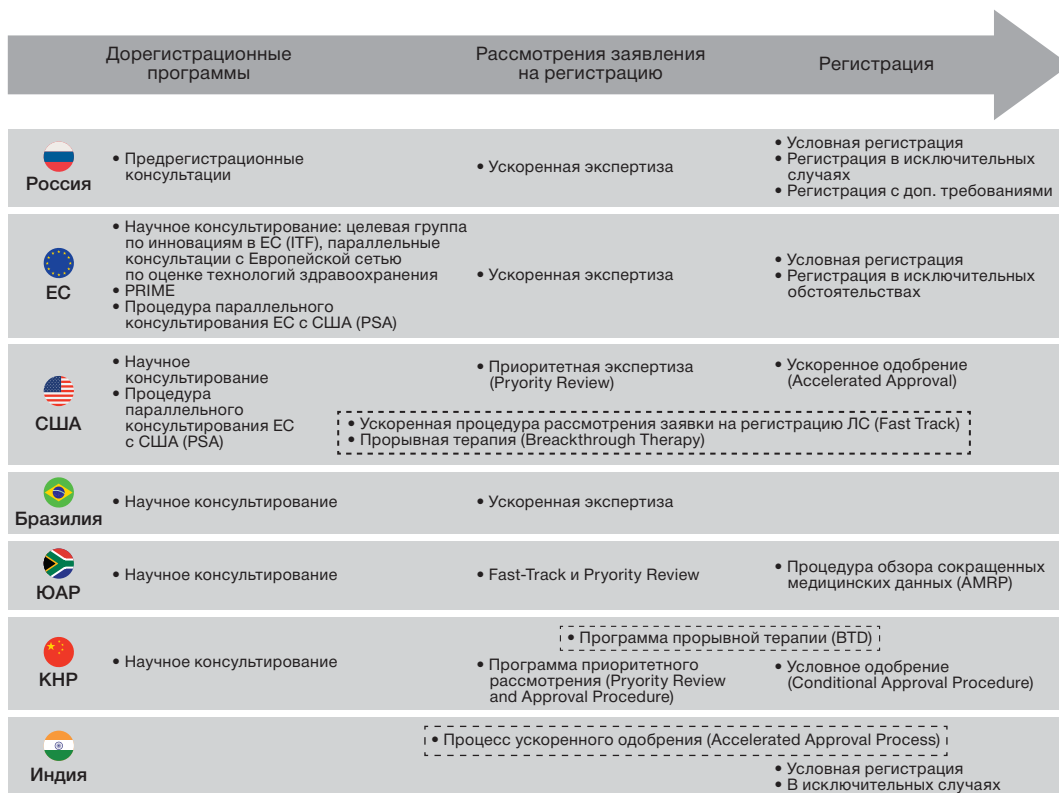


Рис. Программы ускоренного доступа в странах БРИКС, Европейском союзе (ЕС), Соединенных Штатах Америки (США) (пунктиром объединены программы, сочетающие несколько подходов)

при которой разработчики ЛП должны обращаться в агентства по оценке технологий здравоохранения государств — членов ЕС индивидуально. Результаты проведенного консультирования затем используются для информирования о возмещении затрат на лечение и цене разрешенного ЛП на национальном уровне [26].

ПРОГРАММЫ С СОКРАЩЕННЫМИ СРОКАМИ ПРОВЕДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР

Одна из самых очевидных опций ускорения доступа ЛП пациентам — непосредственное сокращение сроков процедур регистрации.

В США данная опция предусмотрена в программе *приоритетной экспертизы* (от англ. **Priority Review**), в рамках которой происходит рассмотрение заявки (ускорение проверки FDA заполнения заявки на регистрацию нового ЛС) в течение шести месяцев по сравнению с 10 месяцами при стандартном рассмотрении.

Возможность прохождения этой программы, при соблюдении условий участия в ней, заложена также в программу *ускоренной процедуры рассмотрения заявки на регистрацию ЛС* (от англ. **Fast Track**). Цель данной программы: облегчение разработки и ускорение процесса регистрации ЛП, используемых для лечения серьезных заболеваний и предназначенных для применения в области неудовлетворенных медицинских потребностей.

С момента получения ЛП статуса Fast Track появляется возможность использовать преференции данной программы, такие как:

- 1) консультации с регулятором (FDA);
- 2) участие в программе *ускоренного одобрения* (от англ. **Accelerated Approval**) (описана далее);
- 3) сокращение сроков регистрационных процедур, за счет последовательной экспертизы, а также возможности участия в программе *приоритетной экспертизы* (от англ. **Priority Review**) [27].

В ЕС подобная программа доступна при комбинации программ регистрации ЛП, основанных на ограниченном числе данных, с *ускоренной экспертизой* ЛП при регистрации. ЕМА предлагает особо значимым ЛП возможность прохождения ускоренной экспертизы (150 дней). Стандартная централизованная процедура может занять до 210 дней (не считая времени, отводимого на предоставление заявителем дополнительной информации) [28].

В странах БРИКС программы ускоренного доступа представлены различными типами. Ситуация с программами раннего доступа в России наиболее близка подходам, используемым в ЕС, и подобная программа доступна при комбинации ускоренной экспертизы ЛП с программами регистрации ЛП, основанными на ограниченном числе данных. С 2022 г., согласно Решению № 78, существует возможность использования ускоренной экспертизы при регистрации для орфанных, педиатрических ЛП и ЛП, представляющих особую значимость для здоровья населения, с регистрацией в референтном государстве не более 100 рабочих дней, что на 40 рабочих дней меньше, чем при стандартных процедурах регистрации [29].

В Бразилии ЛП проходят процедуру ускоренного одобрения, регламентируемого резолюцией RDC 204/2017 для общих нозологий (критерием отбора служат трудно поддающиеся лечению изнурительные заболевания, состояния, возникающие в результате чрезвычайных ситуаций, «забытые» тропические заболевания и пр.)

и резолюцией RDC 205/2017 — для орфанных заболеваний. Сроки регистрации КИ могут быть сокращены до 60 дней [30, 31].

В Индии аналогичная программа называется *процессом ускоренного одобрения* (от англ. **Accelerated Approval Process**). Для ЛП, попадающих под условия данной программы, помимо сокращенных сроков регистрации, предусмотрена возможность использовать клинически обоснованные суррогатные точки. Тип информации, необходимой для принятия решения Центральной организацией по стандартному контролю за лекарственными средствами (от англ. Central Drug Standard Control Organization, CDSCO), зависит от стадии разработки ЛП. По данной программе во время пандемии были зарегистрированы в стране несколько вакцин от COVID-19 [32, 33].

В Китае для ускорения процесса регистрации ЛП используется программа *приоритетного рассмотрения* (от англ. **Priority Review and Approval Procedure**). Более короткие сроки рассмотрения позволяют сократить сроки ожидания в процессе подачи заявки на получение регистрационного удостоверения. Регулирующими органами являются Национальное управление медицинской продукции (от англ. National Medical Products Administration, NMPA) и Центр оценки и исследования ЛС (от англ. Center for Drug Evaluation, CDE) [34]. В данной программе могут участвовать препараты для неотложной клинической помощи, инновационные ЛП и многие другие ЛП, указанные NMPA [35].

В ЮАР присутствуют две схожие программы раннего доступа — *ускоренный процесс рассмотрения* (от англ. Expedited review process, Fast-Track) и *приоритетная экспертиза* (от англ. Priority Review), целью которых является ускорение регистрации отдельных ЛС, обладающих важным терапевтическим эффектом и необходимых в экстренном порядке для решения основных проблем здравоохранения. Fast-Track регулируется Советом по контролю за лекарственными средствами (от англ. Medicines Control Council, MCC). Процедура предусмотрена для ЛС, включенных в список основных ЛС (от англ. Essential Drugs List, EDL), и новых химических соединений, которые являются необходимыми для национального здравоохранения, но не входят в список основных ЛС. Priority Review регулируется Южноафриканским органом по регулированию продуктов медицинского назначения (от англ. South African Health Product Regulatory Authority, SAHPRA). Действие распространяется на ЛС, которые: восполняют неудовлетворенную медицинскую потребность; демонстрируют значительное терапевтическое преимущество по безопасности или эффективности по сравнению с существующими опциями терапии; направлены на лечение угрожающих жизни или вызывающих серьезные осложнения состояний и орфанных заболеваний; необходимы для экстренных ситуаций в области общественного здравоохранения и здоровья животных; являются национальным приоритетом, определяемым Национальным министерством здравоохранения.

Целевое время рассмотрения заявок, поданных по данным программам, составляет 250 календарных дней [36, 37]. Следует отметить, что среднее время одобрения ускоренных заявок, одобренных в 2015, 2016 и 2017 гг., составило 1218, 921 и 609 календарных дней соответственно [36].

Еще одна программа ускоренного доступа, встречающаяся в США и Китае: *прорывная терапия* (от англ.

Breakthrough Therapy в США и **Breakthrough Therapy Drug Procedure, BTD** в Китае), которая ускоряет разработку и рассмотрение инновационных препаратов, направленных на профилактику и лечение серьезных заболеваний, опасных для жизни или заболеваний, существенно влияющих на качество жизни, для которых не существует эффективных вариантов профилактики и лечения.

Инициатором участия в США в данной программе может стать как сама фармацевтическая компания, так и FDA. Для данной программы предварительные клинические данные должны указывать на то, что ЛП обладает существенными преимуществами по сравнению с доступной терапией в отношении клинически значимой конечной точки (конечных точек) [38].

Примером ЛП, зарегистрированного в 2022 г., прошедшего по данной программе, может быть «Спесолимаб» (ТН Спевиго, SPEVIGO) для лечения обострений генерализованного пустулезного псориаза у взрослых, который является первым одобренным ЛП для лечения данной нозологии [39].

В Китае данная процедура предусматривает: получение рекомендаций от CDE (NMPA) через специальный канал взаимодействия во время КИ (снижает возможные риски и позволяет лучше понять ожидания регулирующего органа); право исследуемого ЛП на приоритетное рассмотрение во время подачи заявки на получение регистрационного удостоверения (значительно уменьшает сроки рассмотрения); сокращение времени клинической разработки и утверждения регистрационного удостоверения [35].

Таким образом, все рассматриваемые в данной работе страны предусматривают опцию сокращения сроков регистрации в индивидуальных либо в комбинированных программах для определенных категорий ЛП.

ПРОГРАММЫ С РЕГИСТРАЦИЕЙ, ОСНОВАННОЙ НА ОГРАНИЧЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Следующий блок программ, ускоряющий доступ ЛП пациентам, направлен на возможность использования при их регистрации ограниченных в той или иной мере клинических данных по эффективности и/или безопасности, при невозможности их предоставления в принципе (например, в случае орфанных заболеваний) либо по причине неоконченных КИ.

В США данная опция предусмотрена в программе *ускоренного одобрения* (от англ. **Accelerated Approval**). Ее цель: обеспечение доступа на рынок ЛП на основании суррогатных исходов, которые рассматриваются как обоснованные с точки зрения подтверждения вероятной пользы для пациента, что дает возможность ускорения процесса КИ за счет разрешения на завершение испытаний до возникновения тяжелых клинических исходов. В 2022 г. с использованием данной программы был зарегистрирован ЛП «Адаграсиб» для лечения взрослых пациентов с прогрессирующим или метастатическим немелкоклеточным раком легкого, при наличии KRAS G12C-мутации. Показание для данного ЛП было одобрено на основании результатов, полученных по таким исходам, как частота объективного ответа и продолжительность ответа. Дальнейшая возможность использования данного ЛП будет зависеть от результатов подтверждающих исследований [40].

В ЕМА существует две программы в данном направлении, в зависимости от возможности предоставления полных данных после регистрации ЛП, —

условная регистрация и регистрация в исключительных обстоятельствах. Первая применяется в том случае, если после регистрации планируется предоставить полный объем данных (например, после завершения КИ). Так могут быть зарегистрированы [41]:

- ЛП, предназначенные для лечения, профилактики или медицинской диагностики тяжелых изнуряющих заболеваний или заболеваний, угрожающих жизни;
- ЛП для применения в чрезвычайных ситуациях, угрожающих общественному здоровью;
- орфанные ЛП.

За 10-летний период существования программы (с 2006 по 2016 г.) в рамках условной регистрации было зарегистрировано 30 регистрационных удостоверений, из которых 11 были преобразованы в «стандартные», 2 были отозваны по коммерческим причинам, а остальные 17 остаются условными [41].

Как и в случае с любым ЛП, если новые данные показывают, что преимущества препарата больше не перевешивают его риски, ЕМА может принять регуляторные меры, например, приостановить или отозвать разрешение на продажу [41]. При этом также возможно прекращение действия регистрации по решению заявителя (по коммерческим причинам). Так, «Бетибеглоген аутотемцел» (ТН Зитегло, ZYNTEGLO) для лечения бета-талассемии был условно зарегистрирован в 2019 г., изначальная продолжительность действия условной регистрации составила год. Впоследствии регистрация была продлена еще на год в 2020 и 2021 гг., однако в 2022 г. компания Bluebird Bio B. V. уведомила Европейскую комиссию о решении навсегда прекратить действие разрешения на продажу препарата по коммерческим причинам [42].

Ситуации, в которых возможна регистрация в исключительных обстоятельствах, включают в себя следующее:

- распространенность показания ЛП настолько низкая, что от заявителя обоснованно невозможно ожидать предоставления исчерпывающих данных;
- при нынешнем состоянии научных знаний исчерпывающая информация не может быть предоставлена;
- сбор информации противоречит общепринятым принципам медицинской этики.

Таким образом, основное отличие регистрации в исключительных обстоятельствах от условной регистрации в том, что условная регистрация предполагает дополнение данных по мере завершения КИ и дальнейшую замену условной регистрации на стандартную, в то время как регистрация в исключительных обстоятельствах дополнения данных не предполагает [28].

Примером ЛП, зарегистрированным в исключительных обстоятельствах, является ЛП «Дефибротид» (ТН Дефителио, DEFITELIO), применяющийся при тяжелой венно-окклюзивной болезни у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Несмотря на невозможность проведения сравнительного плацебо-контролируемого исследования, компания провела сравнение с историческим контролем, в ходе которого была доказана эффективность предлагаемого препарата по критерию общей выживаемости [5].

В России наднациональное законодательство содержит следующие программы данного типа:

- 1) регистрацию ЛП с установлением дополнительных требований;

- 2) регистрацию ЛП в исключительных случаях;
- 3) условную регистрацию ЛП.

Так, возможным *дополнительным требованием* может быть проведение пострегистрационных исследований безопасности ЛП, при необходимости — исследований различных аспектов эффективности ЛП, которые не могут быть исследованы до начала реализации ЛП.

Подходы к регистрации ЛП в *исключительных случаях* (инициатор: заявитель), а также к *условной регистрации ЛП* (инициатор: заявитель либо уполномоченный орган (экспертная организация) референтного государства) в России аналогичны принципам, применяемым в ЕС. Для всех указанных ЛП польза для здоровья населения от незамедлительной их регистрации должна перевешивать риск, связанный с отсрочкой предоставления дополнительных данных [29].

Пример ЛП, зарегистрированного по программе условной регистрации: «Тисагенлеклейцел» (ТН Кимрая) — первый зарегистрированный в РФ высокотехнологичный ЛП для CAR-T-клеточной терапии в онкологии [43].

В Индии предусмотрена *условная регистрация* по инициативе спонсора или заявителя, а также она распространяется на те ЛП, при применении которых наблюдается существенное снижение частоты побочных реакций, ограничивающих лечение, и повышение приверженности пациентов, что, как ожидается, приведет к ускоренному достижению клинически важных исходов. Отдельно для орфанных ЛП предусмотрена ускоренная экспертиза и допускается предоставление результатов не всех фаз КИ. Обязательным условием является дальнейшее предоставление результатов пострегистрационных исследований. Оценивает предоставленную информацию, как и при других программах ускоренной регистрации, CDSCO [32, 44].

В Индии также существует аналог программы регистрации ЛП в *исключительных случаях*. Распространяется она на ЛП, которые разработаны для использования в чрезвычайных ситуациях. Используется программа по просьбе спонсора или заявителя в случаях, когда доклинические данные подтверждают эффективность препарата, КИ провести невозможно и отсутствует общепринятая устоявшаяся стратегия терапии в данных случаях. Такое разрешение может быть использовано только один раз. Продление одобрения возможно только после того, как будет подготовлен подробный отчет об эффективности данного вмешательства [32].

В Китае программа *условного одобрения (от англ. Conditional Approval Procedure)* позволяет производителям проводить более частые встречи с регулирующими органами, сократить продолжительность рассмотрения препарата и получить разрешение на основе суррогатных конечных точек или несравнительных исследований до завершения подтверждающего испытания [45, 46]. ЛП могут быть одобрены при условии, что исследования будут завершены после выхода на рынок, если эффективность препарата будет продемонстрирована на ранних стадиях [47].

В ЮАР также возможно зарегистрировать ЛП на основании неполных клинических данных при применении *процедуры обзора сокращенных медицинских данных* (от англ. Abbreviated medicine review process, AMRP). Программа создана для ограничения времени оценки фармацевтической продукции, зарегистрированной в странах с признанными в SAHPRA регулирующими органами (от англ. recognised registering authorities, RAA), например, США (FDA), Канада (Министерство

здравоохранения) и другие, при условии, что отчет об оценке ЛП легкодоступен [37].

Таким образом, идея использования неполных клинических данных в той или иной степени присутствует во всех регистрационных системах и позволяет значительно ускорять процесс разработки и доступа различных категорий ЛП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

В качестве дополнительных мер можно выделить процедуры, которые государства разрабатывают и применяют в различных чрезвычайных ситуациях.

В России это различные Постановления Правительства, касающиеся обращения ЛС, которые значительно сократили период, необходимый для доступа ЛП на рынок (ПП № 441 и 593). Принятие данных постановлений было необходимо в связи с началом пандемии коронавируса (2020 г.), а также с введением в отношении РФ ограничительных мер экономического характера (2022 г.). Вышеуказанные Постановления предусматривают возможность регистрации, которая осуществляется Министерством здравоохранения России, в срок, не превышающий 20 рабочих дней и 60 рабочих дней [48, 49].

В качестве дополнительных программ в Китае предусмотрена *специальная процедура (от англ. Special Review and Approval Procedure)*. При возникновении чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения на основании решения NMPA проводятся специальная экспертиза и одобрение соответствующих лечебно-профилактических препаратов. Использование ЛП, включенных в специальную процедуру, может быть ограничено в установленные сроки, исходя из конкретных потребностей в профилактике заболеваний и борьбе с ними [35].

В Бразилии при выводе вакцин COVID-19 для широкого применения сократили время рассмотрения заявки на проведение КИ с 180 дней до 72 ч, рассмотрение регистрационного досье такой вакцины — с 120–360 дней до 60 [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение и ускорение доступа к лекарственной терапии играют важнейшую роль в лечении пациентов, столкнувшихся с жизнеугрожающими заболеваниями и/или заболеваниями, существенно снижающими качество жизни. Возможность предоставления незарегистрированных ЛП в рамках сострадательного использования пациентами представлена во всех изучаемых странах несмотря на существующие ограничения в проработке нормативно-правовых документов. Механизмы поддержки разработки ЛП и их регистрации с использованием уменьшенных сроков рассмотрения заявки, а также регистрации на основании ограниченного количества данных, в свою очередь, позволяют существенно сокращать время до получения разрешения на обращение, при этом регуляторные органы применяют различные дополнительные меры по контролю эффективности и безопасности таких ЛП. Возможности ускоренной и/или условной регистрации также представлены во всех указанных странах, однако их число, разнообразие и дополнительные требования, предъявляемые регуляторами к ЛП, зарегистрированным по данным процедурам, во многом определяются социально-экономическим контекстом

проанализированных стран. Также стоит отметить, что текущая практика показывает немаловажную роль раннего научного консультирования, особенно при его одновременном осуществлении со стороны регуляторных органов, выдающих рекомендации о регистрации ЛП,

и агентств по оценке технологий здравоохранения для последующего внедрения в клиническую практику и, как правило, принятие решений о государственном финансировании и получении действительного доступа ЛП для пациентов.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2013 N 66 (ред. от 13.07.2021) "Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации". КонсультантПлюс.
2. Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Ferrandiz J, Baumann M. How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2021; 39 (11):1243–1269. PubMed PMID: 34368939.
3. Watson T. A Global Perspective on Compassionate Use and Expanded Access. *Ther Innov Regul Sci*. 2017; 51 (2): 143–145. PubMed PMID: 30231725.
4. Patil S. Early access programs: Benefits, challenges, and key considerations for successful implementation. *Perspect Clin Res*. 2016; 7 (1): 4–8. PubMed PMID: 26955570.
5. EMA. Defitelio European Medicines Agency. 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio> (дата обращения: 05.06.2023).
6. Sarp S, Reichenbach R, Aliu P. An approach to data collection in compassionate use/managed access. *Front Pharmacol*. 2022; 13:1095860. PubMed PMID: 36605403.
7. Borysowski J, Ehni HJ, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC Med*. 2017; 15 (1): 136. PubMed PMID: 28735571.
8. Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-compassionate-use-medicines-european-union_en-0.pdf (дата обращения: 09.03.2023).
9. Han B, Ji J, Zhang B, Bai H, Zhou D, Feng F, et al. The first successful expanded compassionate use of Iptacopan in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. 2022; 101 (11): 2537–2539. PubMed PMID: 35965286.
10. Act to provide for the registration of drugs intended for human use, Government gazette extraordinary № 1171, 1965.
11. Jarow JP, Lurie P, Ikenberry SC, Lemery S. Overview of FDA's Expanded Access Program for Investigational Drugs. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Mar 1;51(2):177–179. PubMed PMID:28553565.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 04.08.2023) "Об обращении лекарственных средств" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2023). КонсультантПлюс.
13. Shetty YC, Brahma S, Manjesh PS. Compassionate drug use: Current status in India. *Perspect Clin Res*. 2020; 11 (1): 3–7. PMID: 32154142.
14. Expanded Access, Compassionate Use and Post-study Drug Supply Programs in Brazil. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/Expanded-Access-Compassionate-Use-and-Post-Study-Drug-Supply-Programs-Brazil.sd_.pdf
15. Resolution of the Collegiate Board. RDC 38/2013. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/sau delegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html
16. Resolution of the Collegiate Board. RDC 336/2020. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-336-de-30-de-janeiro-de-2020-240823596>.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2022 N 40 "О центре трансфера медицинских технологий". КонсультантПлюс.
18. Guideline for pre-registration consultation meeting of 2022, SAMPGL-PEM-BIO-03_v3 (September 15, 2022).
19. Argotti U, Leyens L, Lisbona C, López P, Alonso-Orgaz S, Nevado A, Cozzi V. Comparison of the Latin America Regulation Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. *Ther Innov Regul Sci*. 2023 PubMed PMID: 37682461.
20. National Medical Products Administration. Business consultation related to drug registration application communication meeting. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://zwfw.nmpa.gov.cn/web/taskview/11100000MB0341032Y100207203100001>.
21. Мельникова ЕВ, Меркулова ОВ, Меркулов ВА. Мировая практика научного консультирования по вопросам разработки и регистрации инновационных препаратов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021; 21 (3): 167–177.
22. FDA. Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development Guidance for Industry and Review Staff Good Review Practice. U. S. Food and drug administration. 2017. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/media/94850/download> (дата обращения: 05.10.2023).
23. Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-medicines-agency-innovation-task-force-itf_en.pdf (дата обращения: 05.10.2023).
24. EMA. PRIME: priority medicines. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (дата обращения: 05.10.2023).
25. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf.
26. Guidance on Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific Advice for the Interim Period. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-parallel-ema/hta-body-htab-scientific-advice-interim-period_en.pdf (дата обращения: 09.03.2023).
27. FDA. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions. Drugs and Biologics. U. S. Food and drug administration 2023. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf> (дата обращения: 05.10.2023).
28. EMA. Pre-authorisation guidance. European Medicines Agency. 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance> (дата обращения: 11.03.2023).
29. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 23.09.2022) "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения", КонсультантПлюс.
30. Resolution of the Collegiate Board. RDC 204/2017. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094 (дата обращения: 09.03.2023).
31. Resolution of the Collegiate Board. RDC 205/2017. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/sau delegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf (дата обращения: 09.03.2023).
32. The draft of the New Drugs and Clinical Trials Rules, 2018, Pub. L. No. D. L.-33004/99 (March 19, 2019).
33. Bishnoi M, Sonker A. Emergency use authorization of medicines: History and ethical dilemma. *Perspect Clin Res*. 2023;14 (2): 49–55. PubMed PMID: 37325578.

34. Macabeo B, Wilson L, Xuan J, Guo R, Atanasov P, Zheng L, François C, Laramée P. Access to innovative drugs and the National Reimbursement Drug List in China: Changing dynamics and future trends in pricing and reimbursement. *J Mark Access Health Policy*. 2023; 11 (1): 2218633. PubMed PMID: 37325810.
35. Decree of the State Administration for Market Regulation No. 27. The Provisions for Drug Registration, adopted at the first executive meeting of the State Administration for Market Regulation on January 15, 2020, is hereby promulgated and shall come into force as of July 1, 2020.
36. Keyter A, Banoo S, Salek S, Walker S. The South African Regulatory System: Past, Present, and Future. *Front Pharmacol*. 2018; 9:1407. PubMed PMID: 30618735.
37. Medicines control council, 2.01_General_information_Jul12_v8_showing_changes.docx (August 2012).
38. Breakthrough Therapy FDA. U. S. Food and drug administration. 2018. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>, (дата обращения: 05.10.2023).
39. FDA. SPEVIGO®. U. S. Food and drug administration. 2022. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf (дата обращения: 05.10.2023).
40. Kesselheim AS, Darrow JJ. FDA designations for therapeutics and their impact on drug development and regulatory review outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97 (1): 29–36. PubMed PMID: 25670381.
41. Conditional marketing authorisation Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf (дата обращения: 09.03.2023).
42. EMA. Zynteglo. European Medicines Agency. 2019. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo> (дата обращения: 05.06.2023).
43. ЕАЭС. Кимряя. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=60dc56f1fb44f1334e36f083&codeId=P.MM.01> (дата обращения: 06.10.2023).
44. Jain P, Chauhan R. India's New Drugs and Clinical Trials Rules: An Industry Perspective. *Regulatory Focus*. Regulatory Affairs Professionals Society, 2019.
45. Luo X, Du X, Huang L, Guo Q, Lv X, Wang C et al. Evidence of pre-approval clinical trial supporting the granted conditional approval for novel cancer drugs in China between 2015 and 2022. *EClinicalMedicine*. 2023; 63: 102177. PubMed PMID: 37662522.
46. Sam Bean. What early access opportunities exist for innovative products in China? 2023.
47. China Adopts Revised Drug Administration Law (September 9, 2019).
48. Постановление Правительства РФ от 03.04.2020 N 441 "Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов." КонсультантПлюс.
49. Постановление Правительства РФ от 05.04.2022 N 593 "Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера." КонсультантПлюс.
50. Fast track registration of COVID-19 in Brazil. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/FAST-TRACK-REGISTRATION-OF-COVID-19-VACCINES-IN-BRAZIL.pdf> (дата обращения: 20. 09.2023).

References

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2013 N 66 (ред. от 13.07.2021) "Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации". КонсультантПлюс.
2. Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Ferrandiz J, Baumann M. How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *Pharmacoeconomics*. 2021; 39 (11):1243–1269. PubMed PMID: 34368939.
3. Watson T. A Global Perspective on Compassionate Use and Expanded Access. *Ther Innov Regul Sci*. 2017; 51 (2): 143–145. PubMed PMID: 30231725.
4. Patil S. Early access programs: Benefits, challenges, and key considerations for successful implementation. *Perspect Clin Res*. 2016; 7 (1): 4–8. PubMed PMID: 26955570.
5. EMA. Defitelio. European Medicines Agency. 2018. Available from URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/defitelio> (accessed: 05.06.2023).
6. Sarp S, Reichenbach R, Aliu P. An approach to data collection in compassionate use/managed access. *Front Pharmacol*. 2022; 13:1095860. PubMed PMID: 36605403.
7. Boryowski J, Ehni HJ, Górski A. Ethics review in compassionate use. *BMC Med*. 2017; 15 (1): 136. PubMed PMID: 28735571.
8. Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-compassionate-use-medicines-european-union_en-0.pdf (accessed: 09.03.2023).
9. Han B, Ji J, Zhang B, Bai H, Zhou D, Feng F, et al. The first successful expanded compassionate use of Iptacopan in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ann Hematol*. 2022; 101 (11): 2537–2539. PubMed PMID: 35965286.
10. Act to provide for the registration of drugs intended for human use, Government gazette extraordinary № 1171, 1965.
11. Jarow JP, Lurie P, Ikenberry SC, Lemery S. Overview of FDA's Expanded Access Program for Investigational Drugs. *Ther Innov Regul Sci*. 2017 Mar 1;51(2):177–179. PubMed PMID:28553565.
12. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 N 61-FZ (red. ot 04.08.2023) "Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv" (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.09.2023), Konsul'tantPlyus.
13. Shetty YC, Brahma S, Manjesh PS. Compassionate drug use: Current status in India. *Perspect Clin Res*. 2020; 11 (1): 3–7. PMID: 32154142.
14. Expanded Access, Compassionate Use and Post-study Drug Supply Programs in Brazil. Available from URL: https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/Expanded-Access-Compassionate-Use-and-Post-Study-Drug-Supply-Programs-Brazil.sd_.pdf
15. Resolution of the Collegiate Board. RDC 38/2013. Available from URL: https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/sau.delegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html.
16. Resolution of the Collegiate Board. RDC 336/2020. Available from URL: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-336-de-30-de-janeiro-de-2020-240823596>.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2022 N 40 "O tsentre transfera meditsinskikh tekhnologiy". Konsul'tantPlyus.
18. Guideline for pre-registration consultation meeting of 2022, SAHPGL-PEM-BIO-03_v3 (September 15, 2022).
19. Argotti U, Leyens L, Lisbona C, López P, Alonso-Ortiz S, Nevado A, Cozzi V. Comparison of the Latin America Regulation

- Landscape and International Reference Health Authorities to Hasten Drug Registration and Clinical Research Applications. *Innov Regul Sci*. 2023 PubMed PMID: 37682461.
20. National Medical Products Administration. Business consultation related to drug registration application communication meeting. Available from URL: <https://zwwf.nmpa.gov.cn/web/taskview/11100000MB0341032Y100207203100001>.
 21. Mel'nikova EV, Merkulova OV, Merkulov VA. Mirovaya praktika nauchnogo konsul'tirovaniya po voprosam razrabotki i registratsii innovatsionnykh preparatov. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2021; 21 (3): 167–177.
 22. FDA. Best Practices for Communication Between IND Sponsors and FDA During Drug Development Guidance for Industry and Review Staff Good Review Practice. U. S. Food and drug administration. 2017. Available from URL: <https://www.fda.gov/media/94850/download> (accessed: 05.10.2023).
 23. Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF). Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-medicines-agency-innovation-task-force-itf_en.pdf (accessed: 05.10.2023).
 24. EMA. PRIME: priority medicines. Available from URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (accessed: 05.10.2023).
 25. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf.
 26. Guidance on Parallel EMA/HTA body (HTAb) Scientific Advice for the Interim Period. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-parallel-ema/hta-body-htab-scientific-advice-interim-period_en.pdf (accessed: 09.03.2023).
 27. FDA. Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics. U. S. Food and drug administration. 2023. Available from URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Expedited-Programs-for-Serious-Conditions-Drugs-and-Biologics.pdf> (accessed: 05.10.2023).
 28. EMA. Pre-authorisation guidance. European Medicines Agency. 2018. Available from URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance> (accessed: 11.03.2023).
 29. Reshenie Soveta Evraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 N 78 (red. ot 23.09.2022) "O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya", Konsul'tantPlyus.
 30. Resolution of the Collegiate Board. RDC 204/2017. Available from URL: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_204_2017_.pdf/b2d4ae64-2d91-44e9-ad67-b883c752c094 (accessed: 09.03.2023).
 31. Resolution of the Collegiate Board. RDC 205/2017. Available from URL: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf (accessed: 09.03.2023).
 32. The draft of the New Drugs and Clinical Trials Rules, 2018, Pub. L. No. D. L. -33004/99 (March 19, 2019).
 33. Bishnoi M, Sonker A. Emergency use authorization of medicines: History and ethical dilemma. *Perspect Clin Res*. 2023;14 (2): 49–55. PubMed PMID: 37325578.
 34. Macabeo B, Wilson L, Xuan J, Guo R, Atanasov P, Zheng L, François C, Laramée P. Access to innovative drugs and the National Reimbursement Drug List in China: Changing dynamics and future trends in pricing and reimbursement. *J Mark Access Health Policy*. 2023; 11 (1): 2218633. PubMed PMID: 37325810.
 35. Decree of the State Administration for Market Regulation No. 27. The Provisions for Drug Registration, adopted at the first executive meeting of the State Administration for Market Regulation on January 15, 2020, is hereby promulgated and shall come into force as of July 1, 2020.
 36. Keyter A, Banoo S, Salek S, Walker S. The South African Regulatory System: Past, Present, and Future. *Front Pharmacol*. 2018; 9:1407. PubMed PMID: 30618735.
 37. Medicines control council, 2.01_General_information_Jul12_v8_showing_changes.docx (August 2012).
 38. Breakthrough Therapy FDA. U. S. Food and drug administration. 2018. Available from URL: <https://www.fda.gov/patient/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy> (accessed: 05.10.2023).
 39. FDA. SPEVIGO®. U. S. Food and drug administration. 2022. Available from URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf (accessed: 05.10.2023).
 40. Kesselheim AS, Darrow JJ. FDA designations for therapeutics and their impact on drug development and regulatory review outcomes. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 97 (1): 29–36. PubMed PMID: 25670381.
 41. Conditional marketing authorisation Report on ten years of experience at the European Medicines Agency. Available from URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf (accessed: 09.03.2023).
 42. EMA. Zyteglo. European Medicines Agency. 2019. Available from URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zyteglo> (accessed: 05.06.2023).
 43. YEAES. Kimraya. Available from URL: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=60dc56f1fb44f1334e36f083&codeld=P.MM.01> (accessed: 06.10.2023).
 44. Jain P, Chauhan R. India's New Drugs and Clinical Trials Rules: An Industry Perspective. *Regulatory Focus. Regulatory Affairs Professionals Society*, 2019.
 45. Luo X, Du X, Huang L, Guo Q, Lv X, Wang C et al. Evidence of pre-approval clinical trial supporting the granted conditional approval for novel cancer drugs in China between 2015 and 2022. *EClinicalMedicine*. 2023; 63: 102177. PubMed PMID: 37662522.
 46. Sam Bean. What early access opportunities exist for innovative products in China? 2023.
 47. China Adopts Revised Drug Administration Law (September 9, 2019).
 48. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 03.04.2020 N 441 "Ob osobennostyakh obrashcheniya lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya, kotorye prednaznacheny dlya primeneniya v usloviyakh ugrozy vozniknoveniya, vozniknoveniya i likvidatsii chrezvychaynoy situatsii i dlya organizatsii okazaniya meditsinskoy pomoshchi litsam, postradavshim v rezul'tate chrezvychaynykh situatsiy, preduprezhdeniya chrezvychaynykh situatsiy, profilaktiki i lecheniya zabolevaniy, predstavlyayushchikh opasnost' dlya okruzhayushchikh, zabolevaniy i porazheniy, poluchennykh v rezul'tate vozdeystviya neblagopriyatnykh khimicheskikh, biologicheskikh, radiatsionnykh faktorov." Konsul'tantPlyus.
 49. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 05.04.2022 N 593 "Ob osobennostyakh obrashcheniya lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya v sluchae defekturny ili riska vozniknoveniya defekturny lekarstvennykh preparatov v svyazi s vvedeniem v otnoshenii Rossiyskoy Federatsii ogranichitel'nykh mer ekonomicheskogo kharaktera." Konsul'tantPlyus.
 50. Fast track registration of COVID-19 in Brazil. Available from URL: <https://globalregulatorypartners.com/wp-content/uploads/FAST-TRACK-REGISTRATION-OF-COVID-19-VACCINES-IN-BRAZIL.pdf> (accessed: 20.09.2023).