Сергей Цыб

Качественные, безопасные, эффективные и доступные лекарственные препараты

8

Андрей Мешковский

Оценка зрелости регуляторных систем фармсектора

26

Елена Попова

Оценка риска по итогам GMP инспекций

70

1(1)/осень 2019

GXP Лекарственные средства и надлежащие практики

Спецвыпуск журнала «Новости GMP»

При информационной поддержке

ГИЛС и НП

Разрешение на производство лекарств и GMP:

регуляторные системы России и ЕС

стр. 52

надлежащие GXP практики

Уважаемые читатели, коллеги, партнеры!

Как председатель Редакционной коллегии первого на сегодняшний день и единственного в России журнала о надлежащих производственных практиках «Новости GMP», с удовольствием представляю вам специальный выпуск нашего информационного проекта – «Лекарственные средства и надлежащие практики GxP».

Стандарты надлежащих практик постоянно совершенствуются во всем мире, в том числе и в России, а также в странах Евразийского экономического союза. Более того, в ходе подготовки каждого нового выпуска журнала «Новости GMP» и CIS GMP News, а еще чаще – при формировании контента, востребованного вами, уважаемые читатели, мы сталкивались с крайне интересными материалами о надлежащих доклинических и клинических практиках, фармаконадзоре, дистрибьюции и хранении лекарственных препаратов. Эти темы уже выходят за рамки названия журнала о GMP. Поэтому, специально к IV Всероссийской GMP-конференции с международным участием, мы подготовили специальный выпуск, по своей сути являющийся сборником актуальных экспертных статей, связанных с различными надлежащими практиками в сфере обращения лекарств, начиная с этапа их разработки и вплоть до реализации готовой продукции конечному потребителю. Здесь вы найдете новые тренды фармацевтической отрасли, решения в области обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарств. Впервые здесь будет представлен серьезный аналитический обзор от ФБУ «ГИЛС и НП» по основной категории фармацевтических препаратов, о которых пойдет речь на GMP-конференции. В ближайших планах – развитие аналитического блока с обзором фармацевтических рынков и перспектив этих рынков для экспорта российской продукции.

Специальный выпуск «Лекарственные средства и надлежащие практики GxP» тесно связан с повесткой крупнейших мероприятий наступившего осеннего фармсезона, 2019. Надеюсь, что новый проект, инициированный нашей, более чем весомой в фармотрасли страны Редколлегией, и воплощенный бессменной редакторской командой, станет вашим гидом в области всех надлежащих фармацевтических практик.

С уважением,
Владислав Шестаков
Председатель Редакционной коллегии,
Директор ФБУ «ГИЛС и НП»

CIS GMP news
English-Arabic Issue
No 1 (4) / Winter 2019
SID & GP -
Orchestrating Quality
see page 20
- SID & GP
تنسيق الجودة
انظر صفحة 20

GXP
Лекарственные средства
и надлежащие практики
Спецвыпуск журнала «Новости GMP»
1(1)/осень 2019
Разрешение на производство
лекарств и GMP:
регуляторные системы России и ЕС
стр. 52

Новости GMP
ХРОНОЛОГИЯ СОБЫТИЙ ПЕРЕХОДА НА МЕЖДУНАРОДНЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА
Журнал фармацевтической отрасли
2(19)/лето 2019
Соблюдение
правил GMP
позволяет эффективно
регулировать процесс
производства
стр. 60

CIS GMP news
Special English-Spanish Issue
No 2 (5) / Spring 2019
Enhorabuena
al 30 aniversario
de CECMED
ver pagina 10
2018
295*
RUB bn
305,42
Rub bn
4%
2018
1285
RUB bn
5 205
m packs
72%

Отраслевой журнал

Новости GMP

специальный выпуск актуальных экспертных статей

GXP Лекарственные средства и надлежащие практики

Редакционная коллегия

Председатель

Шестаков Владислав Николаевич,
директор ФБУ «ГИЛС и НП»

Состав редакционной коллегии

Денисова Елена Владимировна,
заместитель директора Департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Минпромторга России

Дорина Евгения Анатольевна, к.полит.н.,
руководитель пресс-службы ФБУ «ГИЛС и НП»

Жулёв Юрий Александрович,
сопредседатель Всероссийского союза пациетов

Завидова Светлана Спартаковна
исполнительный директор Ассоциации организаций по клиническим исследованиям

Косенко Валентина Владимировна, к.фарм.н.,
заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

Макарова Марина Николаевна, д.м.н.,
директор НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Мешковский Андрей Петрович,
доцент кафедры промышленной фармации,
Первый МГМУ им.И.М. Сеченова

Мурашко Михаил Альбертович, д.м.н.,
руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

Неволина Елена Викторовна, к.фарм.н.,
исполнительный директор Ассоциации «Аптечная Гильдия» Союза «Национальная Фармацевтическая Палата»

Ниязов Равиль Рашидович, к.м.н.,
специалист по разработке и регулированию лекарств,
Центр научного консультирования

Петров Александр Петрович,
депутат Государственной Думы РФ

Попова Елена Юрьевна,
директор по регуляторным вопросам и политике в области здравоохранения AIPM

Попович Лариса Дмитриевна, к.б.н.,
директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ

Рождественский Дмитрий Анатольевич, к.м.н.,
начальник отдела координации работ в сфере обращения лекарственных средств и мед. изделий департамента технического регулирования и аккредитации ЕЭК

Ташбаев Ырысбек Эгембердиевич, к.т.н.,
генеральный директор Ассоциации «Совет профессионалов по цепям поставок»

Титова Лилия Викторовна,
исполнительный директор НО «Союз профессиональных фармацевтических организаций»

Фальковский Игорь Всеволодович,
начальник отдела надлежащих инженерных практик
ФБУ «ГИЛС и НП»

Улумбекова Гузель Эрнстовна, д.м.н.
руководитель Высшей школы организации и управления здравоохранением

Хазанчук Михаил Владимирович,
председатель Комитета Supply Chain, AIPM

Чадова Наталия Николаевна, к.х.н.
начальник управления по инспектированию производства лекарственных средств и экспертизе, ФБУ «ГИЛС и НП»

Черепов Виктор Михайлович, д.м.н. профессор,
исполнительный вице-президент РСПП

18+

Настоящий номер вышел при информационной поддержке ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик»

Уважаемые читатели, коллеги, партнеры!

Редакция информационного проекта фармацевтической отрасли подготовила для вас очередной сюрприз, а именно – специальный выпуск журнала «Новости GMP» под названием «Лекарственные средства и надлежащие практики GxP». Идея издания отдельного экспертного номера, посвященного надлежащим практикам GxP, была воплощена в жизнь, благодаря уже сложившемуся авторскому коллективу и редакционной коллегии журнала «Новости GMP», при этом, основную информационную поддержку нам оказал стратегический партнер проекта ФБУ «ГИЛС и НП».

Главная цель специального выпуска – оказание информационной и методической поддержки специалистам фармацевтической отрасли и сферы обращения лекарственных средств, в том числе – разъяснение сложных вопросов регуляторики и правоприменения. Приоритет в этом журнале отдаётся материалам, помогающим решать практические вопросы по всем направлениям, связанным с обеспечением качества, безопасности и эффективности лекарственных средств.

Первый специальный выпуск «Лекарственные средства и надлежащие практики GxP» приурочен к важным осенним событиям фармацевтической отрасли, таким как: «IV Всероссийская GMP-конференция с международным участием», Международный партнеринг-форум «Life Sciences Invest. Partnering Russia», конференция «РегЛек», международная выставка «Pharmtech & Ingredients» и др. Многие статьи журнала не случайно пересекаются с темами выступлений спикеров на конференциях, форумах, круглых столах, создавая общую картину отрасли на сегодняшний день.

От имени редакции журнала разрешите поблагодарить всех коллег, специалистов, экспертов, авторов и, конечно же, партнеров, без которых бы выпуск нового экспертного издания не состоялся!

И ещё пара слов о сотрудничестве. Мы приглашаем в проект всех, кто заинтересован и готов поделиться своим экспертным мнением с нашими читателями!

Вячеслав Федоренко
Главный редактор журнала «Новости GMP»

Учредитель
ООО «Медиа-Фарм Новости»
123060, г. Москва,
ул. Маршала Рыбалко, 2, корпус 6, офис 317

Исполнительный директор
Ирина Новикова, i.novikova@gmpnews.net

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-74966 от 25.01.2019 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ISSN 1805-9716

Адрес редакции
GMPnews.Net s.r.o.
148 00, Чешская республика, г. Прага,
Roztylská 1860/1, офис 521

Главный редактор
Вячеслав Федоренко, v.fedorenko@gmpnews.net

Редактор журнала
Ирина Литовкина, i.litovkina@gmpnews.net

Дизайн-концепция
Алёна Прокопьева, a.prokopeva@gmpnews.net

Отпечатано в типографии
ООО «Вива-Стар»
107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж – 999 шт.

Спецвыпуск / непериодическое издание

Цена свободная

Редакция не несет ответственности за содержание рекламного материала. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов статей. Перепечатка возможна только по согласованию с редакцией.

Содержание

Генеральный партнер русскоязычной версии: ФАРМАСИНТЕЗ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

Фармпром России. Качественные, безопасные, эффективные и доступные лекарственные препараты 8-13

АНАЛИТИКА И СТАТИСТИКА

Аналитика ФБУ «ГИЛС и НП» 14-23

НАДЛЕЖАЩИЕ ПРАКТИКИ

Жизненный цикл лекарственного средства и надлежащие практики 24-25

НАДЛЕЖАЩАЯ РЕГУЛЯТОРНАЯ ПРАКТИКА

А. Мешковский. Оценка зрелости регуляторных систем фармсектора. Рекомендации ВОЗ 26-33

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

М. Макарова, К. Крышень. Подготовка программы исследований в соответствии с требованиями Евразийской Экономической Комиссии (ЕЭК) 34-35

НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

С. Завидова, В. Ермакова. Бег с барьерами: что мешает проведению клинических исследований в России? 36-41

РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВ

Е. Ковалева. Ошибки при подготовке материалов регистрационного досье по качеству лекарственных средств .. 42-47

НАДЛЕЖАЩАЯ ИНЖЕНЕРНАЯ ПРАКТИКА

Фарминжиниринг в России: тренды, проявившиеся в первой половине 2019 года 48-51

Эксклюзивные партнеры: imcopharma® BELUPO ИНВАР® SP SOLID PHARMA

Генеральный партнер англоязычной версии: СОТЕКС

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА

Р. Ниязов, Е. Гавришина, М. Драницына, А. Васильев. Разрешение на производство лекарств и GMP: регуляторные системы России и ЕС 52-60

А. Мешковский. Порядок выпуска серий лекарственных продуктов в соответствии с требованиями Евросоюза 62-69

Е. Попова. Актуальные вопросы правоприменения положений законодательства о приостановлении применения лекарственных препаратов на основе данных о несоответствии требованиям правил GMP 70-75

М. Хазанчук, Е. Белов. Внедрение системы маркировки лекарственных препаратов в промышленную эксплуатацию – основные вопросы 76-79

ФАРМАКОНАДЗОР

А. Крашенинников, Р. Сафиуллин, А. Матвеев, Е. Егорова. Перспективы применения информационных технологий в реализации программ минимизации риска развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов 80-87

А. Крашенинников, А. Матвеев, Е. Егорова. Роль дистрибьюторов в системе обеспечения качества лекарственных препаратов 88-91

НАДЛЕЖАЩАЯ ДИСТРИБЬЮТОРСКАЯ ПРАКТИКА

С. Булыгин. Аудит поставщика транспортных услуг. Взгляд с обратной стороны 92-97

О ПРОЕКТЕ

Журнал 98

Медиа-партнерство 98

AMGEN ФАРМИМЭКС MSD Pharma ФАРМ СИНТЕЗ

Интервью первого заместителя Министра промышленности и торговли Российской Федерации Сергея Анатольевича Цыба для специального выпуска «Лекарственные средства и надлежащие практики GxP» журнала «Новости GMP»

9 сентября 2019 г.

Фармпром России

Качественные, безопасные, эффективные и доступные лекарственные препараты

Программа «Фарма 2020», в свое время, позволила нашей фармацевтической промышленности сделать весьма ощутимый рывок перед другими российскими отраслями, тем самым показав необходимость составления таких программ для развития самых значимых направлений российской промышленности. Скажите, пожалуйста, можно ли уже подвести какой-то предварительный итог по «Фарме 2020»? Есть ли конкретные цифры и данные, показывающие её эффективность?

Мероприятия государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» сыграли ключевую роль в тех значительных изменениях, которые произошли на отечественном фармацевтическом рынке за последние 10 лет. И именно цифры нагляднее всего иллюстрируют разницу между 2009 годом и сегодняшним днем.

На старте отраслевой стратегии российские препараты занимали около 20% рынка, а его общий объем был менее 300 млрд руб. Сегодня объем рынка превысил уже 1,28 трлн руб., а доля российских препаратов на нем достигла более 30% в стоимостном выражении и более 65% в натуральном. Хочу отметить, что ежегодно производство отечественных лекарственных препаратов увеличивается, по итогам 2018 года мы превысили показатель 305 млрд рублей (по данным Росстата), а пять лет назад он равнялся 185 млрд руб.

Рост объема госзакупок сопровождается увеличением в нем доли российских лекарственных препаратов – в 2018 году больше трети рынка госзакупок составили отечественные лекарства – в денежном выражении более 33%, в натуральном – более 70%. За последние 5 лет наиболее значительные показатели достигнуты

в таких группах, как противотуберкулезные препараты, препараты для лечения ВИЧ-инфекции, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета. Эти социально значимые заболевания являются одними из главных причин смертности в России, и мы делаем все для того, чтобы быть независимыми от импорта лекарственных препаратов в данных сегментах.

В самом важном для нас сегменте – перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (перечень ЖНВЛП), более 80% всех позиций производится в России, при этом большая часть по полному циклу. Было разработано и выведено на рынок более 100 лекарственных препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП, являющийся основой системы лекарственного обеспечения граждан в Российской Федерации.

Во многом благодаря государственной поддержке отечественные компании освоили технологические компетенции производства лекарств самого разного уровня сложности: от дженериков до сложных биотехнологических продуктов. В их числе – моноклональные антитела (для лечения онкологических заболеваний, ревматоидного артрита, псориаза), рекомбинантные факторы свертывания крови (для лечения гемофилии), цитокины, рекомбинантные вакцинные белки, аналоги инсулина и многое другое.

Сегодня фармацевтическая промышленность следует за передовыми подходами к лечению самых разных заболеваний и постоянно предлагает пациентам новые лекарственные препараты. К настоящему времени на рынок уже вышли новые лекарственные препараты для лечения гепатита С, сахарного диабета второго типа, ВИЧ-инфекции, туберкулеза.

Кроме того, с начала года зарегистрировано три отечественных инсулина, производство которых ООО «Герофарм» будет осуществляться на территории Российской Федерации по полному производственному циклу – инсулин лизпро, инсулин лизпро двухфазный, инсулин гларгин.

Только с начала 2019 года зарегистрированы четыре лекарственных препарата для лечения редких (орфанных) заболеваний, поддержанные в рамках Госпрограммы и соответствующие МНН адалимумаб (ЗАО «Биокад»), имиглюцераза, дорназа альфа, экулизумаб (АО «Генериум»). Необходимо отметить, что выход на рынок лекарственного препарата экулизумаб позволит снизить стоимость года терапии пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома на 25%, а регистрация биоаналога лекарственного препарата, соответствующего МНН адалимумаб позволит сделать на 30% доступнее терапию ювенильного артрита.

Выход на рынок лекарственных препаратов отечественного производства в большинстве случаев позволяет увеличить доступность их для системы здравоохранения.

За последние 7 лет суммарно в отрасль было инвестировано более 200 млрд руб. Столь масштабные вложения были направлены, в том числе, и на техническое переоснащение отрасли, создание современной производственной базы. С 2012 года в России было открыто 38 новых фармацевтических производственных площадок. В 2017 году заработали 5 производств в Санкт-Петербурге, Московской, Владимирской, Самарской и Иркутской областях, а в 2018 году – 6 в Белгородской, Калужской, Курской областях, а также в г. Санкт-Петербурге. В конце 2018 года состоялось открытие завода компании «Герофарм» по производству субстанций инсулина в г. Санкт-Петербурге. Текущий год также ознаменовался появлением новых фармацевтических площадок: в Московской области открыт новый завод фармацевтического предприятия АО «ФП «Оболенское» по производству лекарственных средств основных терапевтических направлений; в рамках Петербургского экономического форума, прошедшего в этом году, в Ленинградской области состоялось открытие второй производственной площадки НАО «Северная звезда». Кроме того, в ближайшее время планируется открытие Научно-производственного комплекса ЗАО «Биокад» на территории ОЭЗ «Санкт-Петербург», завода по производству фармацевтических субстанций компании «Фармасинтез» в Братске, расширение производства фармсубстанций в Ростове планирует группа компаний «Р-Фарм».

Государственная поддержка была оказана более чем 300 отечественным компаниям, общее количество поддержанных проектов в рамках разработки и производства лекарственных препаратов составляет более 700 препаратов.

Меры государственной поддержки послужили стимулом не только к появлению значительного количества конкурентоспособных отечественных производителей, но и к локализации крупными зарубежными производителями своих наиболее востребованных продуктов на территории Российской Федерации. К их числу относятся такие лидеры мирового фармацевтического рынка, как «Байер», «Сервье», «Такеда», «Эббот», «Гедеон Рихтер» и др. Что также благоприятно сказалось на инвестиционном климате страны. Иностранные компании построили в нашей стране 8 фармацевтических заводов. Еще более 80 иностранных компаний работают по контрактам с российскими предприятиями, где производится более 360 препаратов разной степени локализации. Общий объем иностранных инвестиций в отрасль превысил 160 млрд руб.

Фармацевтическими компаниями было заключено 6 специальных инвестиционных контрактов (СПИК) по организации производства лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета, онкологии, орфанных, сердечно-сосудистых и других заболеваний. Общий объем инвестиций, по которым составил более 14,5 млрд рублей.

Общий итог десятилетия можно сформулировать так: **благодаря сочетанию правильных регуляторных решений и финансовых механизмов в России появилась сильная фармацевтическая промышленность, которая способна обеспечить наших граждан качественными, безопасными, эффективными и доступными лекарственными препаратами.**

Вопрос, который, можно сказать, является продолжением предыдущего, поскольку речь идёт уже о разработке проекта Программы «Фарма 2030». Хотелось бы узнать, на какой стадии находится её формирование и что принципиально нового будет заложено в эту программу для отрасли?

Основными направлениями Стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2030 года станут: разработка собственных инновационных лекарственных препаратов, развитие производства на

территории Российской Федерации активных фармацевтических субстанций, последовательное проведение политики импортозамещения, а также развитие экспортного потенциала фармацевтической промышленности.

Что касается изменений в комплексе мер государственной поддержки, то здесь очевидна прямая преемственность с уже существующими: мы планируем развивать и дополнять наиболее эффективные инструменты, а также предлагать основанные на нашем опыте новые мероприятия. Например, в соответствии с программой в настоящее время мы совершенствуем механизм предоставления субсидий, а также формируем один из важных механизмов поддержки разработки инновационной продукции – финансирование ранних фаз исследований в фармацевтической и медицинской промышленности на основе государственно-частного партнерства, а также в виде долевого участия и последующего внедрения разработок. Речь идет о государственном венчурном фонде.

Формирование и согласование с заинтересованными федеральными органами государственной власти проекта Стратегии планируется до конца текущего года.

Благодаря преференциям со стороны государства, российские производители лекарств впервые смогли занять более трети общего объема рынка госзакупок. По итогам 2014–2018 годов доля российских лекарств в этом сегменте увеличилась в денежном выражении с 20% до 35%, такие данные были представлены аналитической компанией DSM Group. Можно ли назвать эти преференции, и что, на ваш взгляд, более всего влияет на постепенное увеличение российскими компаниями своей доли?

Стоит отметить, что по итогам 2018 года объем производства лекарственных средств увеличился на 7,6% к 2017 году, предварительные итоги I полугодия 2019 года также свидетельствуют о 12% росте объема производства к аналогичному периоду предыдущего года. Существующие тенденции во многом определены разработанными и внедренными Минпромторгом России мерами поддержки и стимулирования производителей фармацевтической промышленности, действие которых распространяется на все регионы РФ.

На протяжении многих лет главным финансовым инструментом поддержки являлась Государственная Программа «Фармамед», в рамках которой в настоящее время российским организациям, реализующим проекты по клиническим исследованиям, а также организациям, производящим на территории Российской Федерации лекарственные препараты предоставляются субсидии из федерального бюджета на компенсацию части понесенных затрат.

В настоящее время Минпромторг России подготовил проекты нормативно-правовых актов, предусматривающие объединение ранее действующих субсидиарных механизмов по фармацевтике и медицине. Логика предлагаемого ведомством инструмента предполагает авансовый механизм субсидий, укрупнение проектов по стратегическим направлениям (вакцины, антибиотики, БМКП, орфанные препараты и т.д.), определение в рамках межведомственной комиссии (Минпромторг России и Минздрав России) лимитов и портфеля продуктов, которые будут востребованы системой здравоохранения, определение получателя субсидии в рамках конкурсных процедур по критериям, установленным постановлением.

С целью преодоления разрозненности и создания новых кооперационных цепочек, для поддержки перспективных разработок и ранних фаз исследований в области фармацевтической и медицинской промышленности с целью их дальнейшей коммерциализации, в 2019 году будет создан на базе АО «Российская венчурная компания» венчурный фонд с государственным участием. Данный механизм позволит консолидировать портфель проектных разработок и доводить их до стадий, на которых производители фармацевтической продукции смогут успешно вывести на российский рынок новые лекарственные средства, а также организовать их экспорт.

Эффективной оказалась мера поддержки отечественных производителей, получившая неофициальное название «Третий лишний». Согласно постановлению правительства №1289, если на государственные торги выходят два или более отечественных производителя лекарственных препаратов, иностранные производители до участия в аукционе не допускаются.

Вместе с постановлением №1289 действует приказ Минфина России №126н, которым предусмотрен механизм, позволяющий при закупке лекарственных препаратов заключать контракт с производителем лекарственных препаратов, осуществляющим синтез молекулы на территории государств – членов Евразийского экономического союза, в случае если предложенная цена не превышает цену наименьшего предложения более чем на 25%.

Постановление №1289, а вместе с ним и положения Приказа №126н в отношении закупки лекарственных препаратов направлены на создание последовательной и одновременно дифференцированной преференции в государственных закупках лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Фонд развития промышленности выдает промышленным предприятиям, в том числе фармацевтическим, льготные займы для организации новых производств: в период 2015-2019 гг. Фондом было одобрено финансирование 13 проектов с общим размером займов 5,183 миллиарда рублей. В результате реализации профинансированных фондом проектов, открыты новые производственные площадки, налажен выпуск жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, кроме того, продолжается технологическое переоснащение отрасли, что будет способствовать ее дальнейшему развитию.

Действует также такая форма поддержки, как специальный инвестиционный контракт (СПИК). Это особая форма соглашения между производителем и государством, по которому компания в обмен на инвестиции получает стабильные условия работы и различные льготы и преференции.

Фармацевтическая отрасль одна из наиболее быстро растущих отраслей, что определяет необходимость совершенствования финансовых и нефинансовых механизмов поддержки.

В последнее время всё чаще и чаще стали появляться новости о выводе на рынок российских аналогов лекарств, причем это весьма сложные, с точки зрения технологий, разработки. Скажите, пожалуйста, есть ли среди разработок

такие, где мы были бы действительно первыми?

Сегодня мы осуществляем выход на рынок не только воспроизведенных лекарственных препаратов, но и самостоятельно разрабатываем инновационные молекулы.

К числу оригинальных российских разработок относится антиретровирусный препарат фосфазид для лечения ВИЧ-инфекции. В 2018 году был зарегистрирован лекарственный препарат с МНН Ламивудин+Фосфазид. Аналоги указанному лекарственному препарату в Российской Федерации отсутствуют.

В рамках реализации мероприятий госпрограммы по разработке инновационных лекарственных препаратов стала регистрация и выход на рынок такого лекарственного препарата для лечения ВИЧ, как Элпида, позволяющего снизить стоимость терапии, регистрация и включение в ЖНВЛП собственной разработки компании ЗАО «Биокад» – лекарственного препарата Нетакимаб для лечения тяжелого псориаза, появление которого по прогнозам разработчиков, позволит снизить стоимость терапии тяжелого псориаза в три раза, выход на рынок лекарственного препарата для лечения сахарного диабета гозоглиптин, и другие.

В 2019 году ожидается завершение регистрации оригинального гипогликемического лекарственного препарата с МНН эвоглиптин (ООО «Герофарм»).

Заметные достижения связаны с разработкой противовирусных препаратов. Так, препарат циклоферон компании «Полисан» применяется как самостоятельное лекарство или в комплексе при лечении многих инфекционных заболеваний – гепатитов, герпеса, нейровирусных и половых инфекций, туберкулеза и ВИЧ.

Проходит клиническое испытание не имеющий аналогов в мире и очень востребованный хирургами инновационный препарат для лечения спаечной болезни «Серогард». Он уже запатентован компанией «Фармасинтез» в более чем 20 странах мира, его экспортный потенциал оценивается в сумму 1,0-1,5 млрд долл. США к 2030 г.

В своем Послании Федеральному Собранию президент России Владимир Путин сказал о необходимости выполнения задачи по диверсификации предприятий оборонно-промышленного комплекса, которые к 2030 году должны выйти на производство 50% гражданской продукции, в том числе медицинских изделий. Скажите, пожалуйста, сегодня уже мы можем говорить о том, что данная задача выполнима и не в каком-то далеком будущем, а именно сейчас?

Взаимный интерес предприятий оборонно-промышленного комплекса и сегмента производства медизделий давно получил материальное воплощение.

С 2014 по 2018 годы предприятиями ОПК осуществлен выпуск медицинских изделий самого широко назначения на сумму, превышающую 10 млрд рублей. В их числе медицинская робототехника, офтальмологические приборы, изделия для диагностической визуализации, приборы для функциональной диагностики, медицинские изделия для реанимации, изделия для ортопедии и травматологии, холодильное оборудование, медицинские изделия для сердечно-сосудистой хирургии и так далее.

Предприятия ОПК зарекомендовали себя надежным партнером в области поставок медизделий для педиатрии. Ими проводится активная работа по оснащению отечественным медицинским оборудованием перинатальных центров. В настоящее время 32 таких медучреждения в субъектах Российской Федерации (строительство которых осуществляется, в том числе, Госкорпорацией «Ростех») более чем на 60% оснащены отечественным оборудованием, за счет чего объем сэкономленных бюджетных средств составляет более 1,2 млрд рублей.

Объем поставок таких отечественных медицинских изделий, как аппараты назальные респираторной поддержки дыхания новорожденных, инкубаторы интенсивной терапии для новорожденных (стационарных и транспортных), наборы рентгеновских аппаратов для неонатального скрининга, облучатели фототерапевтические неонатальные, обогреватели детские неонатальные и столы неонатальные с автоматическим поддержанием температуры обогрева новорожденных в общем объеме государственных закупок составляет порядка 50%.

Предприятия ОПК уже сейчас вовлечены в программы общедоступной дефибрилляции. Производство дефибрилляторов осуществляют два крупнейших производителя ОПК – ОАО «Концерн «Аксион» (г. Ижевск) и АО «ПО «УОМЗ» (г. Москва).

Кроме того, расширяется линейка диагностического оборудования, так в 2018 году НПО «Сканер» (ГК «Ростех») объявило об успешной локализации на своей площадке технологии медицинского подразделения южнокорейской Samsung и о начале серийного производства УЗИ-сканеров нескольких модификаций.

Мы видим большой потенциал предприятий ОПК в обеспечении нацпроекта «Здравоохранение» высокотехнологичной продукцией, в настоящее время ими осуществляется производство 56 наименований медицинских изделий, включенных в перечни медицинских изделий, рекомендованных Минздравом России к закупке в рамках реализации федеральных проектов «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» и «Борьба с онкологическими заболеваниями» нацпроекта «Здравоохранение».

Согласно Национальному проекту «Здравоохранение», немалая доля средств будет выделена на борьбу с онкологическими заболеваниями. Очень интересно, как обстоят дела в этом направлении у российских компаний-разработчиков? Поддерживает ли Минпромторг вывод на рынок новых противоопухолевых лекарственных средств?

Безусловно, мы различными методами поддерживали и поддерживаем разработку и вывод на рынок современных, качественных эффективных и безопасных лекарств. В рамках Государственной программы для разработки лекарственных средств для лечения и ранней диагностики онкологических заболеваний уже была оказана поддержка более 160 проектов с общим объемом финансирования более 10 млрд рублей.

Сейчас больше половины закупаемых в Российской Федерации онкопрепаратов отечественного производства, ежегодный прирост их продаж в натуральном выражении, по данным аналитических агентств, составляет около 20%. Этот успех обусловлен выходом на рынок отечественных биоаналогов. Ведь при сохранении высочайшего качества препаратов-аналогов на уровне качества референтных лекарственных средств их стоимость значительно ниже, а по некоторым позициям снижение

достигает 50% и более. Вывод российских лекарственных препаратов на рынок обеспечивает доступность этих препаратов для граждан Российской Федерации и позволяет значительно экономить государственные ресурсы при осуществлении государственных закупок. Экономия исчисляется миллиардами рублей.

Разработка и производство препаратов для лечения онкологических заболеваний – очень затратный и долгий процесс. Но несмотря на это, число российских онкопрепаратов постоянно увеличивается. Только в 2016-2017 гг. было зарегистрировано шесть новых лекарственных онкопрепаратов (МНН: Трипторелин, Гефитиниб, Пеметрексед, Сорафениб Гидроксикарбамид, Меркаптопурин). На их разработку было потрачено более 280 млн рублей из федерального бюджета. В 2018 году зарегистрированы еще 2 новых лекарства (МНН Мелфалан и Гозерелин), организация производства которых была поддержана Минпромторгом России в рамках госпрограммы. Стоит также отметить, что по итогам 2018 года сразу три отечественных фармацевтических компании вошли в топ-10 по объемам продаж онкопрепаратов – ЗАО «Биокад», ООО «Натива» и АО «Верофарм».

Тренд на увеличение доступности современной лекарственной терапии за счет использования биоаналогов останется устойчивым и в ближайшей перспективе. На разных стадиях доклинических и клинических исследований уже сейчас находятся такие инновационные препараты, как пролголимаб для лечения метастатической меланомы; три иммуноонкологических препарата, эффективные при плохо отвечающих на иммунотерапию опухолях и аналоги которых отсутствуют на рынке; биспецифические антитела против HER2, предназначенные для лечения метастатического рака молочной железы и обладающие большей эффективностью по сравнению с трастузумабом.

Кроме того, в настоящее время ЗАО «Биокад» ведется разработка сразу нескольких диагностических тест-систем для выявления эффективности применения онкологических препаратов компании, внедрение которых позволит существенно сократить затраты на терапию онкологических заболеваний. Данные разработки создают совершенно новые подходы к лечению онкологических заболеваний в России. Так, более 30% больных с множественными метастазами при применении пролголимаба демонстрируют выраженное уменьшение размера и числа опухолевых очагов, еще у трети больных рост опухоли останавливается.

Все перечисленные разработки лежат в основе формирования персонализированного подхода к терапии онкологических заболеваний, который сейчас является основным направлением в мировой медицине, и открывают российским больным доступ к препаратам прорывной эффективности.

Если говорить об экспортном потенциале, то с чем российские предприятия могли бы выйти на зарубежные рынки или, может быть, уже выходят? Какие рынки для нас наиболее перспективны в данный момент?

Минпромторгом России ведется активная работа по реализации мероприятий Национального проекта «Международная кооперация и экспорт». Вклад фармацевтической промышленности в индикаторы нацпроекта – увеличение к 2024 году показателей объема экспорта в четыре раза. Эти амбициозные цифры появились не на пустом месте. Формулируя себе задачу, мы объективно оценили экспортный потенциал российской фармы.

По данным Российского экспортного центра, в 2017 году объем экспорта продукции фармацевтической промышленности вырос по сравнению с 2016 годом более чем на 14% и составил более 730 млн долларов США. В 2018 году денежный объем экспорта вырос более чем на 5% и составил 776,7 млн долларов.

За 6 месяцев 2019 года, согласно данным Российского экспортного центра, объем экспорта продуктов фармацевтической продукции возрос на 4,1% (в денежном выражении) по сравнению с аналогичным периодом 2018 года.

Российская продукция экспортируется более чем в 120 стран. По статистике РЭЦ, сегодня основными рынками экспорта для российских лекарственных средств остаются Казахстан (экспорт фармацевтической продукции в 2018 г. – 127 млн долл. США) и Белоруссия (экспорт фармацевтической продукции в 2018 г. – 107 млн долл. США). За пределами ЕАЭС наши лекарственные препараты активно осваивают постсоветское пространство: Узбекистан (экспорт фармацевтической продукции в 2018 г. – 85 млн долл. США), Азербайджан (экспорт фармацевтической продукции в 2018 г. – 20 млн долл. США), Молдавия (экспорт фармацевтической продукции в 2018 г. – 18 млн долл. США), Туркменистан (экспорт фармацевтической продукции в 2018 г. – 14 млн долл. США).

Нашими важными партнерами являются такие азиатские страны, как Корея (объем экспорта в 2018 г. – около 20 млн долл. США), Вьетнам (объем экспорта в 2018 г. – 9 млн долл. США); растет экспорт на африканский континент (например, в Нигерию экспорт составляет около 20 млн долл. США, в Буркина-Фасо – 1,5 млн долл. США).

Основную долю экспорта составляют вакцины, ноотропные средства, препараты для лечения неврологических и офтальмологических заболеваний, иммуномодуляторы, препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, гастроэнтерологических, инфекционных заболеваний, нарушений обмена веществ, лекарственные средства для лечения туберкулеза, ВИЧ/СПИД, онкологических заболеваний, сахарного диабета. Доля высокотехнологичной продукции, в частности, современных биотехнологических лекарственных препаратов, наиболее востребованных в мире, в общей структуре экспорта пока незначительна, но именно её мы считаем потенциальной точкой роста экспорта.

В рамках поддержки российских экспортеров Минпромторгом России совместно с аппаратом торговых представительств Российской Федерации осуществляется взаимодействие с зарубежными регуляторами для информирования российских компаний об особенностях регулирования, экспортно-импортной структуре иностранных рынков, оказывается различного рода поддержка в решении технических вопросов взаимодействия российских представителей с зарубежными экспертами, в том числе по вопросам государственной регистрации российских лекарственных препаратов за рубежом.

Кроме того, Минпромторгом России в рамках двусторонних отношений с иностранными государствами организовываются бизнес-миссии, дающие возможность взаимодействия представителей регуляторных органов и бизнес-сообщества.

Если посмотреть на наших основных экспортеров в области фармацевтики, то успешный выход на зарубежные рынки в первую очередь демонстрируют те компании, которым удалось добиться определенных результатов внутри страны. Речь идет о ЗАО «Биокад», АО «Фармстандарт», АО «Генериум», ООО «Герофарм», АО «Нижфарм», ГК «Р-Фарм», ООО «Натива», ООО «Озон», ООО «НТФФ «Полисан», ФГУП «Московский эндокринный завод», АО «Татхимфармпрепараты», АО «Фармасинтез», АО «Дальхимфарм».

Как показывает практика, наши зарубежные коллеги и партнеры заинтересованы не только в поставках готовых лекарственных препаратов, но и в локализации российского производства высокотехнологичной, наукоемкой продукции.

В 2016 году Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток начал в Никарагуа строительство завода по производству вакцин против гриппа с последующей возможностью расширения линейки иммунобиологических препаратов.

В сентябре 2018 года в рамках Восточного экономического форума российская фармкомпания ЗАО «Биокад» подписала соглашение с китайской корпорацией «Шанхай Фармасьютикэлс» (Shanghai Pharmaceuticals Holding) о создании двух совместных предприятий, ориентированных на производство шести лекарственных препаратов и на вывод продукции на китайский рынок. Партнеры планируют на первом этапе вложить в проект около $100 млн. Это современные биологические препараты, от онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Не можем обойти стороной и тему маркировки. Как Вы считаете, всё ли было предусмотрено в этом вопросе или еще есть много задач, решение которых потребуется для запуска проекта?

Согласно положениям действующего законодательства, регулирующего обращение лекарственных средств (Федеральный закон №425-ФЗ от 28.12.2017 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств») с 01.01.2020 на всей территории России будет внедрена федеральная государственная информационная система мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения от производителя до конечного потребителя с использованием средств идентификации (далее – система мониторинга) для целей идентификации лекарственных препаратов для медицинского применения. Полномочия по определению порядка создания, развития, эксплуатации сис-темы мониторинга, предоставления содержащейся в ней информации, взаимодействия этой системы с другими информационными системами, оператора системы мониторинга закреплены за Правительством России.

Правительством Российской Федерации в конце 2018 года приняты постановления, определяющие порядок нанесения средств идентификации, порядок создания, развития, эксплуатации, порядок внесения информации о лекарственных препаратах в систему мониторинга, а также устанавливающие особенности внедрения системы мониторинга (постановления Правительства Российской Федерации №1557, №1556, №1558 соответственно).

В целях проверки возможности промышленного оборудования по обеспечению нанесения средств идентификации ООО «Оператор-ЦРПТ» совместно с производителями лекарственных средств и производителями данного оборудования провело тестирование печати средств идентификации и процесса агрегирования с включением в средство идентификации кода проверки и электронной подписи с разным количеством символов, в рамках которого оценивались: техническая возможность печати средств идентификации, проведения операций агрегирования при печати средства идентификации электронной подписью, совместимость аппаратной и программной частей оборудования.

Полученные результаты тестирований с сокращенным количеством символов в электронной подписи кода (44 символа) показали положительное качество печати (качество печати «А», «В», «С») и низкий процент брака (в большинстве случаев не более 1%).

На основании результатов тестирований подготовлены изменения в Положение о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения, которыми предусмотрено сокращения криптографического кода до 44 символом (далее – изменения в Положение). Изменения в Положение приняты в конце августа 2019 года (постановление Правительства Российской Федерации №1118 от 30.08.2019).

Важно отметить, что производители лекарственных препаратов продолжают активную работу с производителями оборудования и ООО «Оператором-ЦРПТ» в части снижения показателей уровня брака и повышения показателей эффективности производственных линий.

С целью сокращения затрат на оснащение предприятий фармацевтической промышленности необходимым для маркировки оборудованием, Фондом Развития промышленности реализуется мероприятие «Маркировка лекарств», в рамках которого производителям предоставляется льготное заемное финансирование на целевую закупку оборудования для маркировки лекарств.

Фонд развития промышленности предоставляет льготные займы отечественным производителям лекарственных средств под 1% годовых сроком до 2 лет на сумму от 5,0 до 50,0 млн рублей на проект (ограничений для лицензиатов на количество заявок по проектам нет), а для производителей лекарственных препаратов группы жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, для которых сумма запрошенного займа превышает 20% среднегодовой выручки от реализации лекарственных препаратов для медицинского применения за последние три года, сроком до 5 лет, объем бюджетных ассигнований на 2018-2019 гг. составляет более 2 млрд рублей.

В настоящее время Фондом развития промышленности профинансировано 17 проектов на сумму свыше 750 млн руб. Всего в Фонд развития промышленности поступило 62 заявки на получение займов на общую сумму более 1,8 млрд руб.

На текущий момент мы сделали все необходимое, чтобы маркировка лекарств стала действенным инструментом по защите потребительских прав и здоровья наших сограждан. Я считаю, что в перспективе маркировка станет надежной преградой для недоброкачественных и контрафактных лекарственных препаратов. И, что немаловажно, проверка легальности купленных лекарств станет доступной каждому жителю России.

Аналитика ФБУ «ГИЛС и НП»

2 сентября 2019 г.

В преддверии IV Всероссийской GMP-конференции с международным участием, ФБУ «ГИЛС и НП» совместно с редакцией журнала «Новости GMP» запускают регулярную рубрику, посвященную анализу состояния фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации.

Цель рубрики – подготовка обзора рынков фармацевтической продукции и медицинских изделий на актуальные темы с использованием внешних и внутренних баз данных через призму уникальных аналитических компетенций ФБУ «ГИЛС и НП».

В первом выпуске рубрики представлен обзор, посвященный ключевым темам предстоящей GMP-конференции: экспорт и импорт лекарственных средств, продажи биологически активных добавок, рынок препаратов крови, стерильные лекарственные формы.

Мы надеемся, что представленные материалы будут интересны всем читателям журнала «Новости GMP» и его специального выпуска «Лекарственные средства и надлежащие практики».

С уважением, Аналитика ФБУ «ГИЛС и НП»

По данным ФТС России, по итогам периода январь-май 2019 г. объем экспортных поставок лекарственных средств из России составил 287,08 млн долларов США (+6,27% по сравнению с аналогичным периодом 2018 г.). Основной объём экспортных поставок лекарственных средств приходится на Украину. Украина занимает первое место по объемам экспорта лекарственных средств – на эту страну приходится 16,42% всех экспортных поставок за период январь-май 2019 г. На втором месте находится Казахстан – по итогам периода январь-май 2019 г. из России в Казахстан было отгружено лекарственных средств на общую сумму 43,68 млн долларов США (+4,37% по сравнению с аналогичным периодом 2018 г.). В тройку лидеров по объему экспорта из России входит Беларусь – по итогам периода январь-май 2019 г. объем экспорта в эту страну составил 36,94 млн долларов США (+13,63% по сравнению с аналогичным периодом 2018 г.).

№	СТРАНА	ЯНВАРЬ-МАЙ 2019, МЛН ДОЛЛАРОВ США	ДОЛЯ В ОБЩЕМ ОБЪЕМЕ ЭКСПОРТА, %	ДИНАМИКА ПОСТАВОК, ЯНВАРЬ-МАЙ 2019/ ЯНВАРЬ-МАЙ 2018, %
1	УКРАИНА	47,14	16,42	-6,44
2	КАЗАХСТАН	43,68	15,21	4,37
3	БЕЛАРУСЬ	36,94	12,87	13,63
4	УЗБЕКИСТАН	32,91	11,47	3,56
5	ЛАТВИЯ	9,72	3,39	26,29
6	КИРГИЗИЯ	8,27	2,88	10,80
7	ЛИТВА	7,95	2,77	31,12
8	АЗЕРБАЙДЖАН	7,52	2,62	-9,18
9	НИГЕРИЯ	7,37	2,57	53,85
10	РЕСПУБЛИКА МОЛДОВА	7,14	2,49	-11,41
11	РЕСПУБЛИКА КОРЕЯ	7,11	2,48	-1,45
12	ИРАК	6,29	2,19	91,87
13	СУДАН	6,13	2,14	12 540,40
14	ТУРКМЕНИЯ	5,23	1,82	24,41
15	ГРУЗИЯ	4,39	1,53	-13,97
16	АРМЕНИЯ	4,32	1,51	-15,31
17	МОНГОЛИЯ	4,01	1,40	-28,11
18	АБХАЗИЯ	3,88	1,35	17,54
19	ТАДЖИКИСТАН	3,22	1,12	10,48
20	ВЬЕТНАМ	2,89	1,01	-22,76
	ДРУГИЕ СТРАНЫ	30,97	10,79	0,60
	Итого	**287,08**		**6,27**

Таб. 1. Экспорт лекарственных средств из России
Источник: ФТС России (данные указаны по состоянию на 31.07.2019)

По данным ФТС России, по итогам периода январь-май 2019 г. объем импорта лекарственных средств в Россию составил 4 218,40 млн долларов США (+1,09% по сравнению с аналогичным периодом 2018 г.). Основной объём импорта лекарственных средств приходится на Германию – на эту страну приходится 22,11% всех поставок за период январь-май 2019 г. На втором месте находится Швейцария – по итогам периода январь-май 2019 г. из Швейцарии в Россию было ввезено лекарственных средств на общую сумму 330,91 млн долларов США (+7,84% по сравнению с аналогичным периодом 2018 г.). В тройку лидеров по объему импорта в Россию входит Франция – по итогам периода январь-май 2019 г. в денежном выражении объем импортируемых лекарственных средств из Франции в Россию составил 303,80 млн долларов США (-17,15% по сравнению с аналогичным периодом 2018 г.).

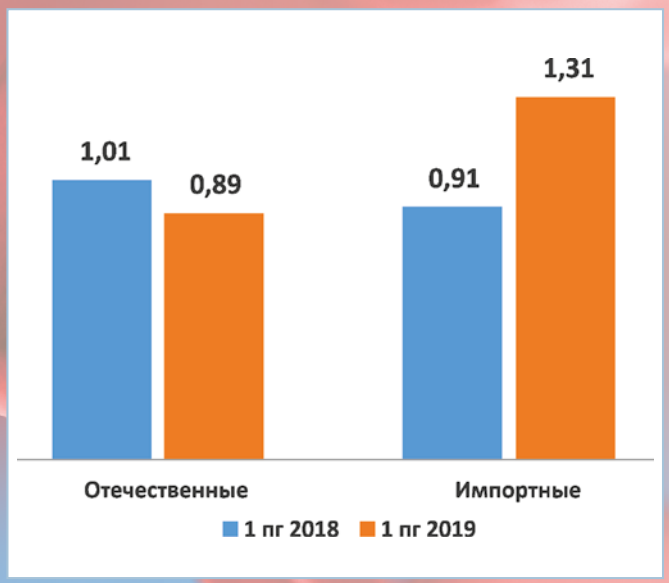
№	СТРАНА	ЯНВАРЬ-МАЙ 2019, МЛН ДОЛЛАРОВ США	ДОЛЯ В ОБЩЕМ ОБЪЕМЕ ИМПОРТА, %	ДИНАМИКА ПОСТАВОК, ЯНВАРЬ-МАЙ 2019/ ЯНВАРЬ-МАЙ 2018, %
1	ГЕРМАНИЯ	932,81	22,11	13,93
2	ШВЕЙЦАРИЯ	330,91	7,84	11,26
3	ФРАНЦИЯ	303,80	7,20	-17,15
4	ИТАЛИЯ	284,52	6,74	11,88
5	ИРЛАНДИЯ	213,63	5,06	37,21
6	СОЕДИНЕННЫЕ ШТАТЫ АМЕРИКИ	211,71	5,02	-2,82
7	ИНДИЯ	207,92	4,93	2,84
8	ВЕЛИКОБРИТАНИЯ	183,87	4,36	-0,41
9	АВСТРИЯ	157,93	3,74	2,85
10	СЛОВЕНИЯ	142,16	3,37	-7,05
11	НИДЕРЛАНДЫ	125,89	2,98	-9,62
12	ВЕНГРИЯ	103,78	2,46	-13,94
13	ИСПАНИЯ	94,70	2,24	-17,17
14	БЕЛЬГИЯ	75,45	1,79	-16,74
15	БЕЛАРУСЬ	70,14	1,66	1,58
16	ПУЭРТО-РИКО	69,49	1,65	-1,37
17	ПОЛЬША	60,72	1,44	7,90
18	ШВЕЦИЯ	58,07	1,38	19,96
19	ДАНИЯ	57,91	1,37	33,60
20	РУМЫНИЯ	53,83	1,28	-13,39
	ДРУГИЕ СТРАНЫ	479,16	11,36	-13,58
	Итого	**4 218,40**		**1,09**

Таб. 2. Импорт лекарственных средств в Россию
Источник: ФТС России (данные указаны по состоянию на 31.07.2019)

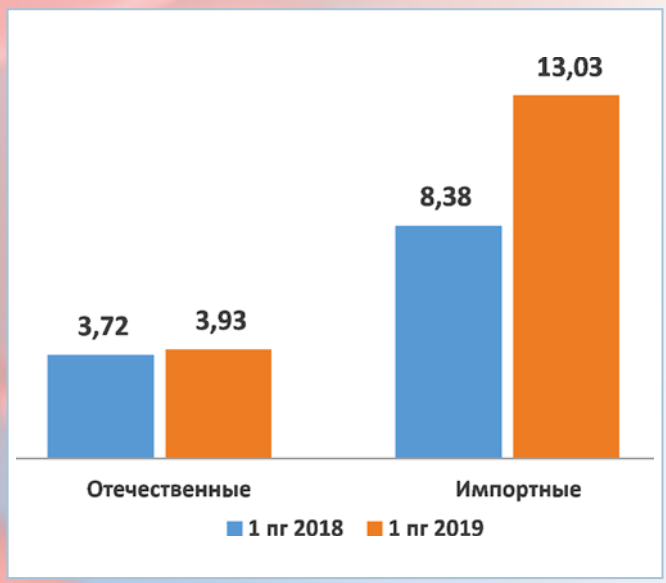
Препараты крови

Ежегодно в мире собирается около 117,4 миллиона донаций крови. 42% из них приходится на страны с высоким уровнем дохода, где проживает 16% населения мира.

Около 12 700 центров крови из 170 стран предоставляют информацию о сборе, в общей сложности, 100 миллионов донаций крови. Количество донаций в центрах крови зависит от уровня дохода стран. В странах с низким уровнем дохода среднегодовое количество донаций на один центр крови составляет 1 300, 4 100 – в странах со средне-низким уровнем доходов, 8 500 – в странах со средне-высоким высоким уровнем доходов по сравнению с 23 000 донаций в странах с высоким уровнем дохода.



Динамика продаж в натуральном выражении, млн упаковок



Динамика продаж в денежном выражении, млрд рублей

Между странами с низким и высоким уровнем дохода имеется значительное различие в уровнях доступа к безопасной крови. Показатель донорства цельной крови является индикатором общего наличия крови в стране. Средний показатель донорства крови в странах с высоким уровнем дохода составляет 32,6 донации на 1000 человек, 15,1 донации на 1000 человек в странах со средне-высоким уровнем доходов и 8,1 донации на 1000 человек в странах со средне-низким уровнем доходов, и еще 4,4 донации на 1000 человек в странах с низким уровнем дохода.

По сообщениям из 66 стран, в них собирается менее 10 донаций на 1000 человек. 37 из этих стран находятся в регионе Африки, 7 – в регионе Америки, 5 – в регионе Восточного Средиземноморья, 4 – в Европейском регионе, 7 – в регионе Юго-Восточной Азии и 6 – в регионе Западной части Тихого океана. Все эти страны с низким и средним уровнем дохода.

Препараты крови – это лечебные средства, полученные из крови. Выделяют препараты комплексного действия, иммунологически активные (иммуноглобулины) и гемостатические.

Препараты крови человека включают:

- препараты альбумина человека;
- препараты иммуноглобулинов человека;
- препараты факторов свертывания крови, содержащие один из факторов свертывания крови или их комбинацию.

Рынок препаратов крови в России в 1 полугодии 2019 года составил 2,2 млн уп. (+14,5%) и 17,0 млрд руб. (+40,2%). Соотношение объемов продаж импортных и отечественных препаратов крови в 1 полугодии 2019 года распределилось следующим образом: 60% (+13%) импортных на 40% отечественных препаратов в упаковках и 77% (+8%) импортных на 23% отечественных в рублях.

Компании-лидеры по продажам препаратов крови в 1 полугодии 2019 г.: Shire (с долей 32,3% от общего объема продаж рассматриваемых препаратов), Octapharma (доля – 19,4%) и АО «Генериум» (доля – 15,8%). В 1 полугодии 2018 г. тройка лидеров выглядела похоже: Shire (с долей 28,2%), АО «Генериум» (доля – 21,7%) и Octapharma (доля – 15,5%).

№	КОМПАНИЯ	1 ПГ 2019	1 ПГ 2018	ДИНАМИКА ДОЛИ, 1 ПГ 2019/1 ПГ 2018, %
1	SHIRE	32,3%	28,2%	4,1%
2	OCTAPHARMA	19,4%	15,5%	3,9%
3	ГЕНЕРИУМ	15,8%	21,7%	-5,9%
4	CSL BEHRING GMBH	11,0%	8,6%	2,4%
5	KAMADA LTD.	4,3%	5,0%	-0,7%
6	KEDRION	3,1%	3,8%	-0,7%
7	МИКРОГЕН	2,8%	3,4%	-0,7%
8	BIOTEST PHARMA	2,0%	2,9%	-0,9%
9	TALECRIS BIOTHERAP	1,8%	1,9%	-0,1%
10	АЛФАРМ	1,5%	2,7%	-1,2%
	Другие	5,9%	6,2%	-0,3%

Топ-10 компаний по доли рынка

Стерильные лекарственные формы

На стерильные лекарственные формы в стоимостном выражении приходится стабильная четверть продаж российского фармрынка и более 60% госзакупок. По темпам прироста продаж последние три года сегмент уверенно опережает средние показатели по рынку. В указанных лекарственных формах выпускается широкий перечень препаратов – от глюкозы до инновационных биотехнологических препаратов.

Стерильные лекарственные формы на рынке представлены формами для парентерального введения, глазными лекарственными формами, а также формами, предназначенными для нанесения на поврежденную кожу, слизистые, и лекарственными формами для новорожденных детей. В рамках данного обзора представлен анализ по двум из перечисленных подгрупп: формам для парентерального введения и глазным лекарственным формам.

Общие продажи препаратов стерильных лекарственных форм в 2018 году составили 336,3 млрд руб. и 909,8 млн упаковок, из них на формы для парентерального введения приходилось 92,6% продаж в рублях и 86,7% в упаковках (311,4 млрд руб. и 789,1 млн упаковок). По сравнению с предыдущим годом сегмент стерильных лекарственных форм продемонстрировал прирост в деньгах на 3,8%. Подсегмент глазных форм в упаковках упал на 3,6%, а парентеральных форм – всего на 0,9%, обеспечив за счёт своего веса снижение продаж в упаковках всего сегмента на уровне 1,3%.

По итогам 1 полугодия 2019 года подсегмент парентеральных форм показал прирост к аналогичному периоду прошлого года (+30,7% в деньгах и +4,1% в упаковках), глазные же формы продемонстрировали прирост

Динамика продаж стерильных лекарственных форм, 2016 – 1 полугодие 2019 гг., млн упаковок

Динамика продаж стерильных лекарственных форм, 2016 – 1 полугодие 2019 гг., млрд рублей

Доля отечественных препаратов в продажах стерильных лекарственных форм по сегментам рынка, %, упаковки

Доля отечественных препаратов в продажах стерильных лекарственных форм по сегментам рынка, %, рубли

в рублях на 9,3% на фоне снижения продаж в упаковках на 1,6%.

За последние три года доля продаж препаратов в стерильных лекформах на российском фармрынке выросла и в стоимостном, и в натуральном выражении, и по итогам 2018 года составила 26,1% в деньгах и 17,5% в упаковках против 24,7% и 16,2% в 2016 году. Вместе с тем, на рынке госзакупок указанный сегмент за последние 3 года немного потерял свои позиции: доля в рублях снизилась с 63,7% до 63,1%, в упаковках с 64,8% до 63,6%.

Основным каналом продаж препаратов для парентерального введения являются госзакупки, на которые по итогам 2018 года приходилось 77,9% продаж в стоимостном и 68% в натуральном выражении (в 2016 году – 76,7% и 65,6% соответственно). По итогам 1 полугодия 2019 года указанные показатели составили 78,7% и 61,3% (в аналогичном периоде 2018 года также наблюдались низкие значения).

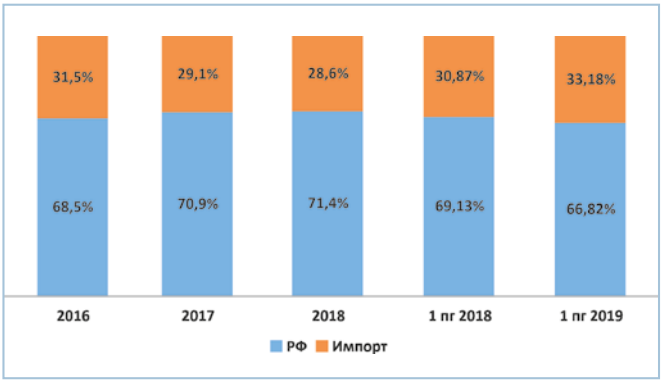
В свою очередь, в подсегменте глазных форм наблюдается прямо противоположная ситуация: 95% продаж – розница.

Доля отечественных препаратов в сегменте препаратов для парентерального введения на протяжении трех последних лет остается на уровне порядка 35%, в свою очередь, в упаковках наблюдается небольшой рост: в 2018 году показатель составил 73,8% против 70,9% в 2016 году. За 1 полугодие 2019 года продажи отечественных препаратов в сегменте незначительно сократились: 31,7% продаж в денежном выражении и 69,1% в натуральном выражении (32,8% и 71,7% годом ранее).

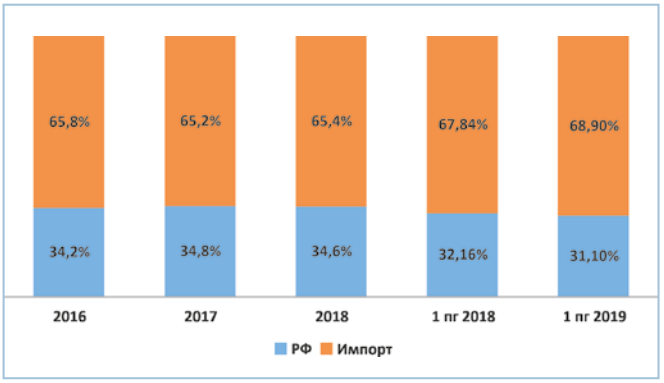
В продажах глазных лекформ отечественные производители достигли успехов в части натуральных показателей – 55,2% упаковок в 2018 году против 53,5% в 2016 году, в стоимостном выражении их позиции чуть слабее – 24,5% в 2018 году.

Номенклатура фактических продаж препаратов для парентерального введения в 2018 году включает в себя более **800 МНН**. Лидеры по продажам в стоимостном выражении в подсегменте за последние 3 года частично поменялись ввиду регулярного выхода на рынок дорогостоящих препаратов (преимущественно из АТХ группы L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы). Лидеры среди продаж в упаковках (Натрия хлорид, Цефтриаксон и Декстроза) неизменны как минимум три года, и вряд ли кому-то удастся сместить их с почетного пьедестала в ближайшее время.

Абсолютным лидером продаж из более чем **100 МНН** препаратов в глазных формах является Таурин (9% в рублях и 20,9% в упаковках в 2018 году). В 2018 году на рынке продаж подсегмента препаратов для парентерального введения было представлено более 450 производителей (в 1 полугодии 2019 года – 435), лидерами среди которых по объему продаж в стоимостном выражении были Санофи (19,9 млрд руб.), Биокад (18,35 млрд руб.), Шайер (11,6 млрд руб.), а в натуральном выражении: Гротекс – 103,1 млн упаковок, Марафон Фарма (Микроген, Син-



Доля отечественных препаратов в продажах стерильных лекарственных форм по сегментам рынка, %, упаковки



Доля отечественных препаратов в продажах стерильных лекарственных форм по сегментам рынка, %, рубли

тез, Биоком) – 58,4 млн упаковок, НПК Эском – 37,1 млн упаковок.

При этом на продажи топ-3 из топ-10 производителей в стоимостном выражении в 2018 году приходилось 44,5% продаж, что позволяет говорить о высоком уровне конкуренции в сегменте.

Важно отметить, что в подсегменте препаратов в глазных формах есть два бессменных лидера: в упаковках – Московский эндокринный завод, в деньгах – Новартис. К слову, в топ-10 компаний по продажам подсегмента в стоимостном выражении в 2018 году вошли те же компании, что и в 2016 году.

Доля оригинальных препаратов в глазных формах в 2018 году – 41,8% в деньгах и 13,4% в упаковках, оригинальных и подпатентных – 5,5% и 1% соответственно.

В свою очередь, на оригинальные в подсегменте препаратов для парентерального введения по итогам 2018 года приходилось 49,5% продаж в рублях и 8,8% в упаковках, что свидетельствует о высокой доле дженериков и некатегоризируемых препаратов в натуральном выражении.

Вместе с тем, продажи 74 оригинальных препаратов данного подсегмента, находящихся под патентом, в 2018 году составили 41,8 млрд руб. и 2,9 млн упаковок (13,4% и 0,3% от общего объема продаж). По 20 препаратам с общим объемом продаж 20 млрд рублей патенты истекают в ближайшие 3 года.

	МЛН РУБ.	ДОЛЯ
BIOCAD RF	18 357,60	5,9%
MICROGEN	9 236,40	3,0%
GENERIUM ZAO RF	8 002,38	2,6%
SOTEX	6 429,27	2,1%
VEROPHARM	6 095,11	2,0%

Топ-5 отечественных компаний на рынке стерильных лекарственных форм для парентерального введения в 2018 году

	МЛН РУБ.	ДОЛЯ
SANOFI-AVENTIS	19 284,71	6,2%
SHIRE	11 590,00	3,7%
NOVO NORDISK	9 987,48	3,2%
ALEXION PHARMA SW	9 635,90	3,1%
PFIZER	9 607,40	3,1%

Топ-5 зарубежных компаний на рынке стерильных лекарственных форм для парентерального введения в 2018 году

	МЛН РУБ.	ДОЛЯ
MOSCOVSK.ENDOCR.ZD	2 079,05	8,3%
FIRN M RF	769,18	3,1%
GROTEX RF	644,83	2,6%
FERMENT FIRMA OOO	630,50	2,5%
TATHIMFARM PREP.RF	401,49	1,6%

Топ-5 отечественных компаний на рынке стерильных глазных форм в 2018 году

	МЛН РУБ.	ДОЛЯ
NOVARTIS	4 616,18	18,5%
SENTISS PHARMA IND	2 835,80	11,4%
SANTEN	2 457,96	9,9%
ROMPHARM	2 455,37	9,9%
BAUSCH & LOMB	1 560,91	6,3%

Топ-5 зарубежных компаний на рынке стерильных глазных форм в 2018 году

	МЛН РУБ.	ДОЛЯ
BIOCAD RF	18 357,60	5,5%
MICROGEN	9 236,40	2,7%
GENERIUM ZAO RF	8 002,38	2,4%
SOTEX	6 429,27	1,9%
VEROPHARM	6 096,83	1,8%

Топ-5 отечественных компаний на рынке стерильных форм в 2018 году

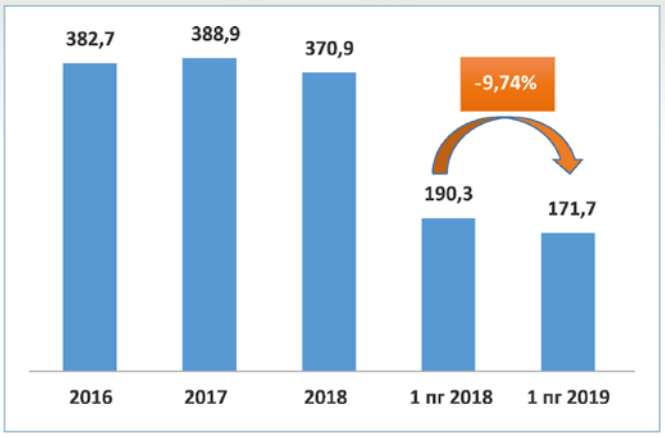
	МЛН РУБ.	ДОЛЯ
SANOFI-AVENTIS	19 565,42	5,8%
SHIRE	11 590,00	3,4%
PFIZER	10 686,43	3,2%
NOVO NORDISK	9 987,48	3,0%
ALEXION PHARMA SW	9 635,90	2,9%

Топ-5 зарубежных компаний на рынке стерильных форм в 2018 году

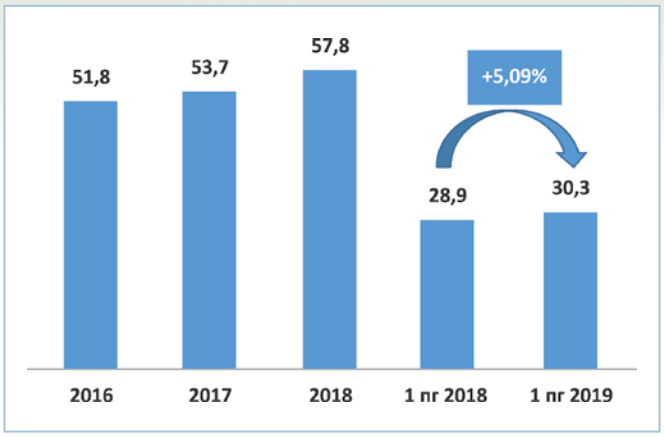
Биологически активные добавки

Рынок биологически активных добавок (БАД) за 1 полугодие 2019 г. вырос в стоимостном выражении на 5,09% по сравнению с аналогичным периодом 2018 г. и составил 30,35 млрд руб. В натуральном выражении показатель снизился на 9,74% и составил 171,74 млн уп.

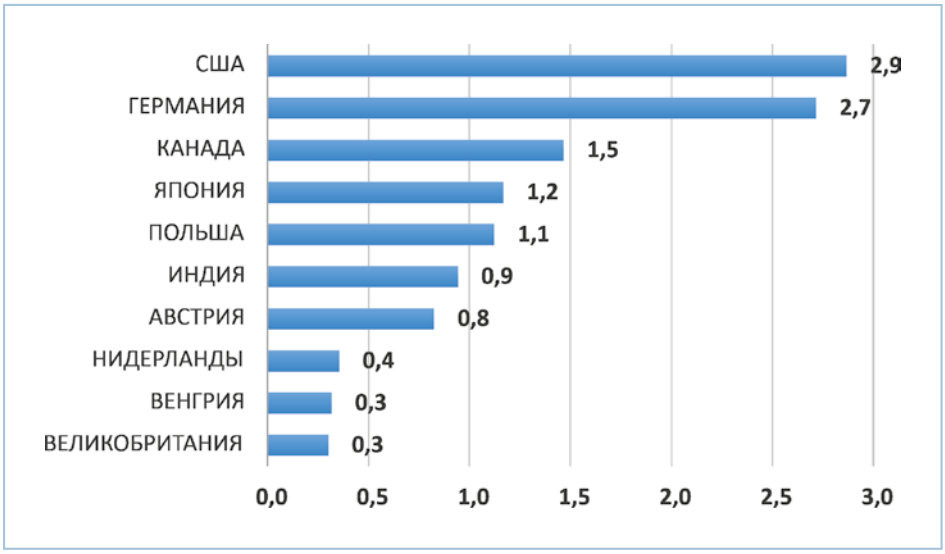
Доля российских производителей БАД (в натуральном объеме) в 1 полугодии 2019 г. составила 82%, что ниже аналогичного показателя 1 полугодия 2018 г. на 2%. Для сравнения – в 2018 г. доля российских производителей БАД равнялась 84%. В стоимостном объеме доля российских производителей в 1 полугодии 2019 г. – 52 %, она снизилась на



Динамика рынка БАД, млн упак.



Динамика рынка БАД, млрд руб.

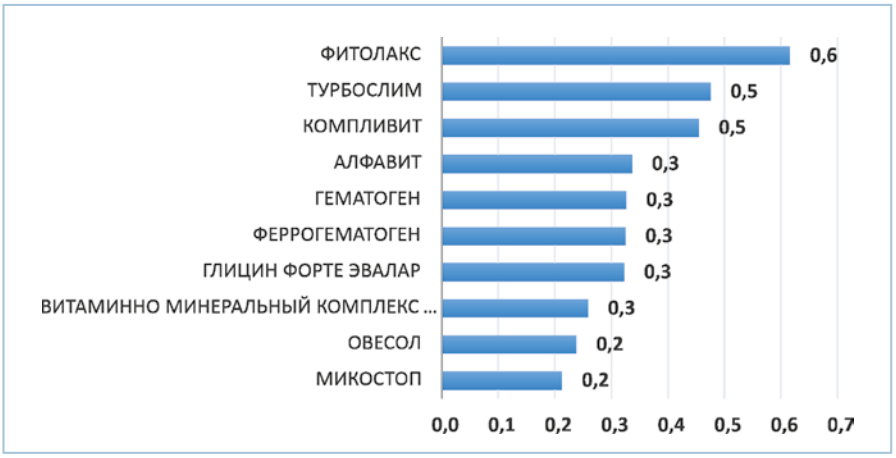


Топ-10 по продажам стран-импортеров, 1 полугодие 2019 г., млрд руб.

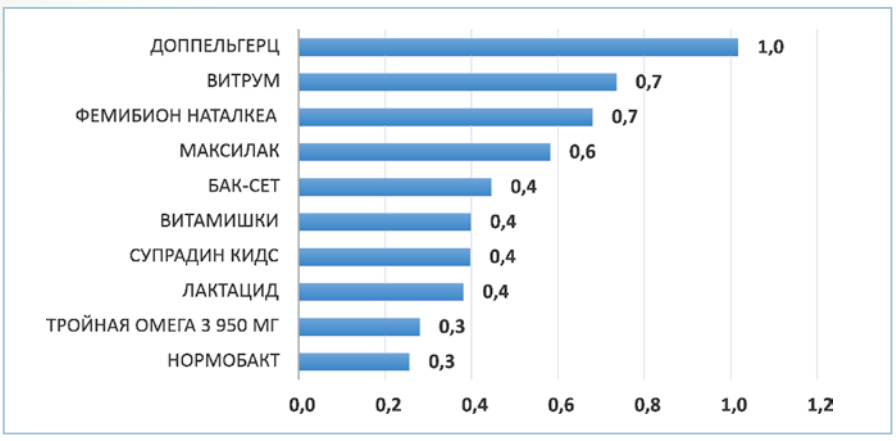
3% по сравнению с 1 полугодием 2018 г. В 2018 г. российские производители БАД заняли 54% рынка в стоимостном объеме.

США, Германия, Канада, Япония, Польша, Индия, Австрия, Нидерланды, Венгрия и Великобритания находятся в списке топ-10 стран 1 полугодия 2019 г. по продажам импортных биологически активных добавок на территории России.

Компании Solgar, Pharmamed Canada и Takeda входят в тройку зарубежных лидеров по объему продаж в 1 полугодии 2019 г. Список отечественных компаний в данном временном периоде возглавили Эвалар, Отисифарм и Штада.



Топ-10 отечественных БАД, 1 полугодие 2019 г., млрд руб.



Топ-10 импортных БАД, 1 полугодие 2019 г., млрд руб.

Среди импортных БАД в 1 полугодии 2019 г. лидерами стали Доппельгерц (1,02 млрд руб.), Витрум (0,74 млрд руб.) и Фемибион Наталкеа (0,68 млрд руб.). Среди отечественных продуктов в тройке лидеров Фитолакс (0,62 млрд руб.), Турбослим (0,48 млрд руб.) и Компливит (0,45 млрд руб.).

Жизненный цикл лекарственного средства и надлежащие практики

23 августа 2019 г.

Вячеслав Горячкин
Начальник отдела надлежащих практик ФБУ "ГИЛС и НП"

Владимир Смирнов
Главный специалист отдела инспектирования производства лекарственных средств ФБУ «ГИЛС и НП»

Рисунок 1. ICH Q10: «Фармацевтическая система качества»

Необходимое качество должно включаться в лекарственное средство, начиная с этапа его разработки, не изменяться при внедрении технологии в реальное производство, а затем уже воспроизводиться при промышленном производстве и поддерживаться при дистрибьюции. Существует ряд нормативных документов, описывающих систему качества при фармацевтической разработке. На этапах доклинических и клинических исследований лекарственного препарата подтверждается его эффективность и безопасность. Эти этапы должны проводиться в строгом соответствии с требованиями надлежащей лабораторной и надлежащей клинической практик – GLP и GCP. Требования надлежащей лабораторной практики – это специфическая система качества, которая является обязательной при проведении доклинических исследований лекарственного средства, принятые на уровне организации экономического сотрудничества и развития OECD и внедренные в законодательства стран ЕС. В результате проведения экспертизы и испытаний проводится регистрация лекарственного средства. После того как лекарственное средство зарегистрировано, начинается его промышленное производство. На этом этапе действует отдельная специфическая система обеспечения качества лекарственных средств – Правила надлежащего производства (GMP). При последующем хранении и дистрибьюции качество лекарственного средства должно оставаться неизменным, что обеспечивается соблюдением Правил надлежащего хранения (GSP) и дистрибьюции (GDP). Главная задача правил надлежащего производства заключается в обеспечении однородности серий, стабильности, воспроизводимости производственных процессов, их соответствия регистрационному досье.

Понятие «жизненного цикла» лекарственного средства появилось около 15 лет назад при разработке документов Международной конференцией по гармонизации ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» и Q9 «Управление риском для качества».

В контексте этих документов под «жизненным циклом» понимаются все стадии существования лекарственного средства от его разработки, обращения на рынке и до прекращения его пребывания на рынке. В более позднем документе ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» под «жизненным циклом» лекарственного средства понимается его разработка, внедрение (перенос технологий производства лекарственного средства на промышленный масштаб), промышленное производство и прекращение производства препарата. Данный «жизненный цикл» лекарственного средства представлен на рисунке 1.

Исходя из этого, «жизненный цикл» лекарственного средства охватывает все этапы, начиная от разработки, его доклинических исследований, клинических испытаний для доказательства эффективности и безопасности, включает промышленное производство лекарственного средства после его государственной регистрации, дистрибьюцию и розничную реализацию с дальнейшим медицинским применением.

К процессу разработки лекарственного средства применяются специфические для этого этапа нормативные требования, изложенные в документе ICH Q8 «Фармацевтическая разработка».

Существуют и другие правила, которые в общем принято сокращать GxP, все эти надлежащие практики являются частью системы обеспечения качества лекарственного средства на определенном этапе его «жизненного цикла».

Оценка зрелости регуляторных систем фармсектора. Рекомендации ВОЗ

18 июля 2019 г.

Андрей Мешковский
Доцент Кафедры промышленной фармации ПМГМУ им. И.М. Сеченова

ИСХОДНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

После появления в 1987 г. международных стандартов ИСО серии 9000 по системам качества мнения специалистов мировой фармы об их полезности для отрасли разделились. Многие предприятия сектора начали с энтузиазмом их внедрять. Более того, по стандартам ИСО 9000 сертифицировались отдельные контрольно-надзорные организации. Например, по имеющимся данным, сертификат ИСО 9001 получило британское регуляторное агентство по медикаментам (MCA, в настоящее время MHRA), а после распада СССР – надзорный орган Эстонии. Можно предположить, что целью подобной сертификации было повышение доверия к регуляторам со стороны подконтрольных предприятий и зарубежных экономических партнёров.

Однако в целом в отрасли сформировалось сдержанное отношение к стандартам ИСО 9000. Стоит напомнить, что в предисловии к Руководству по GMP Евросоюза указано, что производство лекарств не управляется стандартами ИСО, хотя предприятия могут использовать их на добровольной основе. В США стандарты ИСО 9000 были признаны с большим запозданием во всех отраслях в связи с существованием аналогичных национальных документов.

Вместе с тем утвердилось мнение, согласно которому не только операторы лекарственного рынка, но и отраслевые регуляторы должны соблюдать некие общие принципы и правила работы. В результате рекомендации в этой сфере начали формулироваться, но не на основе стандартов ИСО, а по аналогии с существовавшими в фармацевтическом секторе надлежащими практиками GxP. Первоначально (90-е годы прошлого столетия) в отдельных документах ВОЗ [1] и национальных органов здравоохранения были сформулированы общие подходы и принципы регулирования лекарственного рынка. В дальнейшем развитие этих рекомендаций привело к формированию нового понятия – Надлежащей регуляторной практики (GRP) [2, 3].

Следует отметить, что аналогичная тенденция начала развиваться и в других отраслях. Руководства на эту тему выпустили Мировой банк, ОЭСР, АТЭС. В 2015 г. Мировой банк определил понятие «Надлежащие регуляторные практики» как признанные на международном уровне процессы, системы, инструменты и методы по повышению качества регулирования и обеспечения такого положения, при котором результаты регулирования эффективны, прозрачны, последовательны и носят комплексный характер. Иначе говоря, в отличие от других надлежащих практик фармсектора понятие GRP является межотраслевым.

ПРИНЦИПЫ GRP

Ниже перечислены сформулированные в документе ВОЗ [3] основные принципы GRP, которым рекомендуется следовать в практике регулирования оборота лекарств: законность, непредвзятость, последовательность, пропорциональность, гибкость, эффективность и затратная эффективность, ясность и прозрачность. Важнейшими из них следует считать прозрачность нормативов и понятность механизмов принятия решений. Это означает, что нормы и правила должны быть физически доступны для заинтересованных лиц, термины и формулировки должны быть ясными и не допускать различных толкований. Прозрачность регуляторного процесса рассматривается международными организациями как важный фактор ограничения коррупции. Замечено, что чем яснее законы и правила, чем чётче определена сфера ответственности отдельных структур, тем меньше возможностей для коррупционных действий.

Рекомендации ВОЗ в сфере Надлежащей регуляторной практики отражены в отечественных публикациях [4, 5], в т.ч. в вышедшей в 2018 г. книге «Жизненный цикл лекарственных средств» [5]. Рецензия на эту книгу опубликована в журнале [6].

Следует отметить, что несмотря на слово «Практика» в названии данных рекомендаций, они носят скорее теоретический характер. Рекомендации касаются порядка подготовки нормативно-правовых актов и практически не затрагивают исполнения таких функций, как регистрация препаратов, лицензирование и инспектирование операторов рынка и т.п. Понятие Надлежащая регуляторная практика не предусматривает формальной внешней оценки соответствия регуляторных систем конкретных стран.

В документах ВОЗ отмечается, что государства суверенны в установлении порядка регулирования всех аспектов лекарственного рынка. Вместе с тем лекарственное обеспечение населения является глубоко общественной функцией, затрагивающей фундаментальные и повседневные потребности каждого гражданина. По этой причине общество имеет право контролировать выполнение данной функции. Без такого контроля нельзя гарантировать эффективность и затратную эффективность, т.е. соотношение польза/затраты государственного регулирования фармацевтического рынка.

С этих позиций GRP можно рассматривать как основание для диалога между регуляторами и общественностью внутри страны. На международном уровне соблюдение GRP вместе гармонизацией нормативов может содействовать развитию экспорта и других форм экономического сотрудничества.

МЕХАНИЗМ ОЦЕНКИ «ЗРЕЛОСТИ» НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ

По данным ВОЗ в государствах-членах отмечается ясная потребность в оптимизации использования регуляторных ресурсов, часто ограниченных, путём признания или учёта материалов и решений, полученных/принятых в других странах. С учётом этого ВОЗ в текущем десятилетии разработала ряд рекомендаций, направленных на сокращение дублирования регистрационных и инспекционных оценок в сфере регулирования оборота лекредств и, в частности, их закупок, если эти оценки выполнены в странах с достаточно надёжными регуляторными системами. Рекомендации этого плана основаны на предположении о том, что лекарственные препараты, допущенные в оборот такими организациями, отвечают международным требованиям в части безопасности, эффективности и качества.

Для использования этих рекомендаций потребовалось выделить категорию референтных, т.е. заслуживающих доверия регуляторных систем. Секретариат ВОЗ совместно с Глобальным фондом борьбы со СПИД, туберкулёзом и малярией предложил ввести в этих целях понятие «регуляторные органы со строгими требованиями». Сюда были отнесены уполномоченные организации стран-участниц или наблюдателей ICH и государств, имеющих официальные соглашения с членами ICH о взаимном признании результатов оценки соответствия. Это понятие широко признано мировым сообществом специалистов, участвующих в регулировании и закупках лекредств. Оно включено, вместе с соответствующим определением, в руководства по обеспечению качества медикаментов большинства международных организаций, занимающихся поставками медикаментов.

В течение ряда лет эти предложения не вызывали возражений. Однако в 2015 г. ситуация изменилась в связи с «перестройкой» в ICH. Как известно, Конференция по гармонизации отделилась от «Большой фармы» (IFPMA) и была преобразована в Совет по гармонизации, членство в котором начало расширяться. В ICH вступили Китай, Ю. Корея, Тайвань, Бразилия, т.е. страны, регуляторные органы которых не признаны мировым сообществом заслуживающими всеобщего доверия. С учётом этого в документах ВОЗ в качестве временной меры была уточнена дефиниция термина «регуляторные органы со строгими требованиями». К формулировке: «организации стран-участниц или наблюдателей ICH…» было добавлено: «по состоянию на ноябрь 2015 г.», т.е. до начала «перестройки».

На 17-ой Международной конференции регуляторов фармсектора [7] были сформулированы предложения отказаться от термина «регуляторные органы со строгими требованиями» и пересмотреть подход к выбору заслуживающих доверия регуляторов. В этой связи высказывалось мнение о том, что ICH изначально была не приспособлена к оценке регуляторных структур, поскольку создавалась как механизм гармонизации нормативов.

В 2014 г. Всемирная ассамблея здравоохранения (ВАЗ) в резолюции 67.20 [8] призвала все страны, не только развивающиеся, укреплять свои регуляторные системы фармацевтического сектора. Ассамблея отметила, что укрепление регуляторных систем – часть укрепления общей системы охраны национального здоровья, а также поддержка экспорта. Первым шагом в этом направлении является объективная и независимая оценка существующих нормативных систем, осуществляемая при поддержке ВОЗ.

Из Резолюции 67.20 Всемирной ассамблеи здравоохранения, 2014 г.

«1. НАСТОЯТЕЛЬНО ПРИЗЫВАЕТ государства-члены:

(1) укреплять национальные нормативные системы, в том числе и в соответствующих случаях на добровольной основе, посредством:

(a) проведения самооценок, в том числе при поддержке ВОЗ, для выявления сильных сторон и возможностей для улучшения функций нормативных систем в качестве первого шага к составлению планов укрепления нормативных систем, в том числе с помощью координируемых ВОЗ планов институционального развития;

……..

(c) создания надежных правовых основ и развития политического лидерства в качестве фундамента нормативной системы с четким акцентом на безопасность пациентов и транспарентность процесса принятия решений;»

Основываясь на этой резолюции Секретариат ВОЗ в 2015 г. приступил к созданию собственного механизма оценки уровня функциональности национальных контрольно-надзорных систем фармацевтического сектора. Следует отметить, что идея подобной оценки не нова. Проекты этого плана осуществлялись, начиная с 90-х годов прошлого века, в основном применительно к национальным организациям, контролировавшим качество иммунологических препаратов. Такой контроль обязателен для стран, поставляющих вакцины международным программам в сфере здравоохранения. В частности, в 2001 г. положительное заключение экспертов ВОЗ было вынесено в адрес Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов (ГИСК) имени Л.А. Тарасевича.

В «нулевых» годах была проведена предварительная работа по выбору показателей для оценки регуляторных органов [9], однако она не была доведена до конца. По этой причине подобные оценки базировались в основном на суждении экспертов; они не имели под собой одобренной на международном уровне методики. В отличие от этого в настоящее время ВОЗ планирует обеспечить максимально широкое обсуждение предлагаемого инструмента оценки с учётом замечаний и предложений заинтересованных сторон.

В разработке методики оценки в максимальной степени использован опыт Организации, приобретённый за последние 20 лет в сфере оценки учреждений стран, занятых контролем качества биологических и других препаратов. Учтены различные документы двух экспертных комитетов ВОЗ: по спецификациям для фармацевтических препаратов и по биологической стандартизации [9-11]. Приняты во внимание наработки проекта ВОЗ по преквалификации лекарств, используемых в борьбе с малярией, СПИД и туберкулёзом. Взяты на вооружение принципы GRP и стандарты ИСО семейства 9000 [12]. Концепция уровня зрелости организации заимствована из Международного стандарта ИСО 9004:2009 Управление качеством – Качество организации (в н. вр. ИСО 9004 версии 2018 г. [13]).

На основании перечисленных материалов во второй половине 2017 г. были подготовлены предложения о замене формулировки «регуляторные органы со строгими требованиями» термином «регуляторные органы, внесённые в перечень ВОЗ». В практическом плане это означает «системы, признанные ВОЗ» или «референтные системы ВОЗ». Разработан проект методики оценки степени развития национальных регуляторных систем под названием «Глобальный инструмент сопоставления» (ГИС) [14].

ГЛОБАЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ СОПОСТАВЛЕНИЯ ОТРАСЛЕВЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ

Проект методики анализа, сопоставления и оценки функциональности национальных регуляторных систем представляет собой пакет документов. Важнейший её компонент: индикаторы для оценки регуляторной системы в целом. Предложены также показатели, относящиеся к отдельным функциям – регистрации продуктов, лицензированию, инспектированию, надзору за клиническими исследованиями и др. Всего методика включает свыше 200 индивидуальных показателей. Используемый в методике развернутый глоссарий может применяться в справочных целях при работе с другими международными документами данного профиля.

Проект методики включает также документы, разъясняющие общий замысел данной инициативы, и увязывающие её с последними версиями стандартов ИСО по системам качества. С тем, чтобы избежать возможной критики со стороны государств-членов касательно ущемления национального суверенитета, в названии и в тексте методики использованы полит-корректные термины: «сопоставление» вместо «оценки» и «зрелость» вместо «уровня развития» контрольно-надзорных органов. Вместе с тем представляется, что термин «сопоставление» (benchmarking) более точно отражает существо методики, позволяющей не только выносить окончательное суждение об уровне системы, но также содействующей детальному сравнительному анализу её компонентов.

Ниже перечислены лишь основные показатели методики. Объём статьи не позволяет раскрыть эту тему более подробно.

Индикаторы для регуляторной системы:

- наличие правовой основы системы, включая мандат, роль, ответственность структурных элементов;
- механизм взаимодействия структурных элементов и принятия решений;
- прозрачность работы, внедрение GRP;
- наличие системы управления качеством (по ИСО 9001–2015);
- возможность оценки удовлетворённости внутренних и внешних клиентов и заинтересованных сторон;
- меры противодействия конфликтам интересов;
- участие в глобальных и региональных механизмах сотрудничества;
- осуществление мониторинга эффективности: использование ключевых индикаторов (key performance indicators – KPIs).

Индикаторы для процедуры регистрации препаратов:

- ясность требований к заявкам на регистрацию препаратов и на внесение изменений к условиям регистрации;
- ясность порядка рассмотрения заявок по этапам: прием, оценка приемлемости, рассмотрение, принятие решений;
- изложение роли и ответственности участвующих структур, описание порядка взаимодействия между ними;
- наличие комитета (комиссии) внешних экспертов: состав, функции;
- учёт результатов инспектирования при рассмотрении заявок;
- наличие утверждённой Надлежащей практики рассмотрения заявок;
- наличие руководства о контроле за соблюдением этой практики, санкции в случаях нарушений порядка;
- практика публикаций отчётов об оценке зарегистрированных препаратов (по аналогии с документами Евросоюза: Public Assessment Reports – PAR);
- мониторинг эффективности (KPI).

Индикаторы для процедуры инспектирования по GxP:

- документированное описание сферы ответственности инспекционной службы;
- наличие системы качества инспектората;
- наличие должностных инструкций инспекторов;
- наличие соглашений о взаимодействии заинтересованных сторон внутри и вне регулятора (контрольно-аналитические лаборатории, организации фармаконадзора, региональные отделения контрольно-надзорной службы, таможня);
- изложение порядка постинспекционных действий;
- наличие плана инспекций на основе анализа рисков;
- порядок формирования инспекционных групп (состав специалистов, представляющих различные профили знаний);
- наличие порядка определения категорий выявленных несоответствий;
- одинаковые подходы при инспектировании местных и зарубежных операторов рынка;
- публикация списка инспекторов.

По каждому индикатору сформулированы пояснения касательно его определения и использования в рамках оценки регуляторной системы. В отношении каждого индикатора указана категория регуляторного органа, к которой он применим (о категориях см. ниже).

БЛИЖАЙШИЕ ПЛАНЫ ВОЗ

Предложения об использовании этого механизма сформулированы и вынесены на широкое обсуждение [15]. После доработки и утверждения механизма планируется приступить к оценке с его помощью регуляторных систем по их заявкам. В целях обеспечения объективности оценки она будет осуществляться комиссией независимых высококвалифицированных экспертов. Ожидается также, что заинтересованные страны будут использовать инструмент самостоятельно в порядке самооценки.

По итогам этой работы намечено разделить государства-члены (194 страны) на 4 категории:

I. Имеющие отдельные элементы регуляторной системы.

II. Создающие регуляторную систему и выполняющие базовые регуляторные функции.

III. Имеющие функциональную, интегрированную систему, отвечающую положениям Резолюции ВАЗ 67.20.

IV. Располагающие системой, функционирующей на передовом уровне и непрерывно совершенствующейся.

В материалах ВОЗ уточняются, что к I и II категориям будут отнесены системы, способные регулировать рынок лишь опираясь на данные более продвинутых систем. Определены отличительные признаки систем IV категории. Это лидерство и научный потенциал, позволяющий решать сложные и новые проблемы, постоянное совершенствование, соблюдение правил GRP, стратегическое планирование и управление рисками, оптимизация использования ресурсов путём учёта или признания данных, полученных от других систем, наличие специфических показателей для этой категории регуляторов.

Предполагается, что перечни систем, отнесённых к III и IV категориям, будут опубликованы. Эти регуляторы будут считаться «включёнными в перечень ВОЗ» (WHO listed). Другим государствам-членам будет рекомендовано ориентироваться на их опыт, в т.ч. признавать или учитывать результаты их регуляторных решений. Заинтересованным странам будет оказываться методическая поддержка в части совершенствования национальных систем путём подготовки т.н. «институциональных планов развития». Такое содействие будет предоставляться в соответствии с запросами стран и в пределах имеющихся ресурсов.

Ситуация в мире на сегодня, согласно предварительным оценкам, сделанным на основании имеющихся в ВОЗ данных, выглядит следующим образом. Примерно половина государств-членов (99 стран или 51% от числа государств-членов ВОЗ) располагает регуляторной системой I категории. Ко II категории можно отнести системы 45 стран (23%). В группе стран с системами III и IV категории (функциональными и передовыми) насчитывается 50 стран или 26%.

Подготовленный проект предложений предусматривает временное сохранение сложившегося статуса доверия к регуляторным системам. Иными словами, предлагается сегодняшнюю категорию «системы со строгими требованиями» (регуляторы стран ЕС, США, Японии, Швейцарии, Австралии, Канады) переименовать в «системы, включённые в перечень ВОЗ». Такое решение представляется обоснованным по двум причинам. Во-первых, оно не создаст оснований для критики инициативы со стороны государств-членов ВОЗ, располагающих признанными на международном уровне регуляторными системами. Во-вторых, это позволит сосредоточить усилия на работе со странами, нуждающимися в содействии Организации. В дальнейшем предлагается расширять данный перечень на основе механизма оценки. Предусмотрен также порядок переоценки систем этой категории по истечении пятилетнего периода с возможностью исключения систем с ухудшившейся функциональностью.

Планируется сделать инструмент оценки максимально гибким. В частности, отнести национальную регуляторную систему к III или IV категории можно будет не только в целом, но также применительно к отдельным функциям, например, к инспектированию или к конкретному виду лексредств, например, к вакцинам, воспроизведённым препаратам.

На данном этапе предусматривается применение разрабатываемого инструмента к национальным системам. В перспективе, однако, планируется его доработка таким образом, чтобы он мог использоваться также в отношении региональных или субрегиональных структур.

В текущем (2019) году проводятся консультации с экспертами на разных международных площадках, продолжается сбор и анализ отзывов со стороны государственных органов стран-членов Организации и бизнеса. Заинтересованные регуляторные органы приглашаются для участия в программе сопоставления уже сейчас – на этапе пилотного проекта, имеющего целью уточнение деталей разрабатываемой методики. Завершить доработку проекта намечено к концу т.г. с тем, чтобы начать реализацию заложенных в нём подходов в I кв. 2020 г.

ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ

Как отмечено в Резолюции ВАЗ 67.20 об укреплении национальных систем регулирования медицинских товаров, ВОЗ предлагает заинтересованным странам поддержку в части составления и реализации т.н. планов институционального развития. Иными словами, на данном этапе акцент в отраслевой «регуляторике» ставится на совершенствовании административной структуры. Отметим, что большинство перечисленных выше индикаторов касается практики управления.

Рекомендации ВОЗ об организации контрольно-надзорных действий в фармсекторе, сформулированные в 80-х годах прошлого века, основывались на принципе создания централизованной структуры, выполняющей основные регуляторные функции: регистрацию препаратов, инспектирование операторов рынка и лабораторный контроль качества образцов лексредств. Такой подход широко распространён в мировой практике; вместе с тем имеется немало примеров иной организации регуляторной системы. Так, по данным ВОЗ, помимо централизованной структуры, существуют децентрализованная по территориям (провинциям или зонам) государства, а также разрозненная. В первом случае центральный аппарат системы расположен в столице, но часть функций делегирована зональным отделениям. Во втором – отдельные регуляторные функции выполняют автономные структуры, подчинённые единому центру, как правило, минздраву.

Сказанное означает, что сближение национальной практики в данной сфере отстаёт от международной гармонизации норм, требований и правил. Напомним, что в настоящее время на глобальном уровне согласованы практики GxP, формат регистрационного досье (ОТД), подходы к лицензированию и инспектированию производителей, принципы фармаконадзора. Осуществляется ряд международных инициатив по сближению фармакопейных стандартов.

Существующие национальные различия в структуре регуляторных органов/систем можно рассматривать как фактор, не способствующий укреплению их доверия друг к другу. Последнее, как известно, необходимо для расширения международной торговли медикаментами и других форм экономического сотрудничества. Свежий пример: в июне т.г. американское регуляторное агентство (US FDA) в предпоследнюю очередь положительно оценило контрольно-надзорную систему ФРГ в рамках подготовки соглашения между Евросоюзом и США о взаимном признании результатов инспектирования по GMP. Можно предположить, что это связано с полной децентрализацией действующего в Германии порядка государственного контроля фармпроизводителей.

Следует отметить, что доверие к отраслевым регуляторным органам важно не только в международной сфере. Оно необходимо также на национальном уровне, поскольку от него зависит доверие общества к обращающимся на рынке страны лексредствам, и, через это, ко всей системе охраны общественного здоровья. Ещё один пример из практики США. Несмотря на активную критику в американской прессе в адрес воспроизведённых препаратов, доверие к этой категории лексредств весьма высоко. В американских аптеках в 90% случаев по рецептам отпускаются дженерики.

Представляется очевидным, что существенные национальные различия определяются объективными причинами, в частности особенностями традиций и законодательства, имеющимися финансовыми, кадровыми и иными ресурсами и т.п. С учётом этого, материалы ВОЗ не содержат рекомендаций государствам-членам унифицировать структуру регуляторных органов, например, копируя опыт США, Великобритании или иных стран с централизованной системой. Речь идёт о попытках выявить национальные особенности, подходы и методы, способствующие повышению эффективности регуляторов.

В этой связи заслуживает особого внимания интегрированный подход к организации регуляторных функций. Речь идёт об увязывании отдельных действий таким образом, чтобы они поддерживали и укрепляли друг друга. В качестве примера рассмотрим взаимодействие процедур регистрации препаратов и инспектирования производственных площадок по GMP.

С одной стороны, при рассмотрении заявки на регистрацию может учитываться не только сертификат GMP, но и отчёт об инспектировании соответствующей(их) площадки/площадок. Инспекторов привлекают к подготовке заключения по разделам регдосье, содержащим описание процессов производства препарата и стратегии контроля. Они могут также участвовать в обсуждении заявки. Инспекторы, со своей стороны, в ходе обследования проверяют не только соблюдение правил GMP, но и соответствие условий производства конкретных препаратов данным регдосье на эти препараты. В состав инспекционных групп могут включаться эксперты из числа занятых рассмотрением заявок. В ряде стран эти эксперты принимают участие в оценке результатов инспектирования и в выработке рекомендаций относительно постинспекционных действий.

«Доступ к качественным медикаментам и другим технологиям здравоохранения требует интегрированного подхода с охватом всех регуляторных действий», – **Эмер Кук**, директор Отдела регулирования лексредств и других технологий здравоохранения, штаб-квартира ВОЗ.

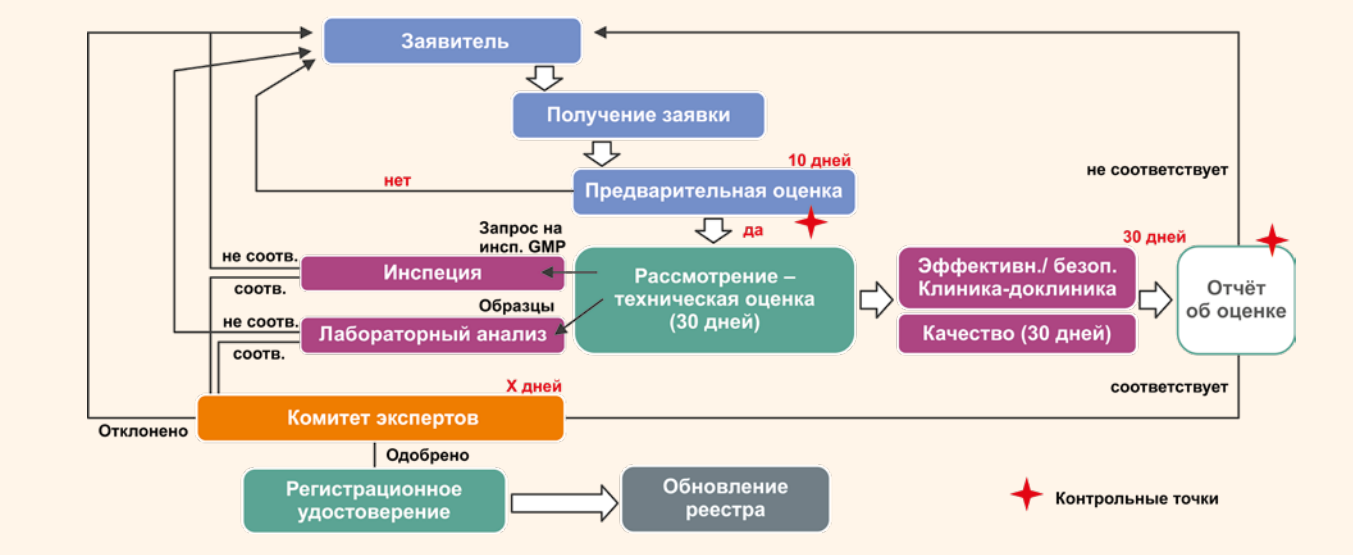


Рис. 2. Блок-схема процесса регистрации препаратов.
Источник: WHO Guideline on the implementation of quality management systems for national regulatory authorities Working document QAS/19.783. January 2019.

Наиболее естественным образом такое взаимодействие обеспечивается в случаях, когда все основные регуляторные функции сосредоточены в одном административном органе. В рамках децентрализованных и разобщённых структур для реализации этого подхода требуется принятие дополнительных мер в виде создания каналов коммуникации и специальных звеньев, осуществляющих координацию действий различных компонентов системы. Таким образом мы возвращаемся к тезису о практической целесообразности объединения регуляторных функций в сфере ответственности централизованного агентства.

ИСО СЕМЕЙСТВА 9000 В ФАРМСЕКТОРЕ: ВПЕРЁД В ПРОШЛОЕ?

Как отмечено выше, ключевая часть создающегося инструмента оценки регуляторных структур – понятие «уровень зрелости» – взята из стандартов ИСО семейства 9000. Одним из индикаторов этого уровня является наличие системы управления качеством по ИСО 9001-2015. Как отмечается в документах ВОЗ последних лет, система управления качеством регуляторного органа может обеспечить воспроизводимое и последовательное соответствие предоставляемых услуг как правовым нормативным актам, так и ожиданиям заказчиков. Наличие подобной системы позволяет повышать удовлетворённость заинтересованных сторон, управлять возникающими рисками и использовать появляющиеся возможности для постоянного совершенствования. Таким образом будет обеспечиваться качество, эффективность и безопасность продуктов медицинского назначения.

С этих позиций Инструмент сопоставления ВОЗ можно рассматривать как метод определения степени внедрения системы качества регуляторным органом. В целом речь идёт о признании важной роли стандартов ИСО по системам качества в фармсекторе. Это, однако, касается контрольно-надзорных органов, а не операторов рынка (производителей, дистрибьюторов, исследовательских или испытательных лабораторий, клинических баз и т.п. По имеющимся данным аналогичная тенденция наблюдается и на предприятиях отрасли.

В процессе разработки ГИС эксперты ВОЗ ознакомились с регуляторными органами 40 с лишним стран. При этом выяснилось, что в большинстве из них ощущается потребность во внедрении систем управления качеством или же такие системы уже внедряются. Однако этот процесс встречает значительные трудности в связи с отсутствием методических рекомендаций по адаптации межотраслевых документов по системам управления качеством к особенностям регуляторных органов фармсектора. С учётом этого и отвечая на запросы государств-членов ВОЗ в начале т.г. Секретариат подготовил проект соответствующей методики [16]. Планируется доработать проект в ближайшее время и утвердить методику к концу 2019 г.

Проект методики содержит много полезной информации. Отметим, в частности, развёрнутый глоссарий, ссылки на нормативы ИСО и на другие источники. В проекте отмечается близость принципов GRP и систем управления качеством. Заслуживают внимания разъяснения относительно важнейших разделов систем качества: миссии и видения организации, процессного подхода, учёта запросов и ожиданий заинтересованных сторон и др. Приведены примеры применения документов по системам качества к основным отраслевым регуляторным функциям: к регистрации препаратов, фармаконадзору, последующему контролю качества на рынке.

В частности, чётко указаны основные этапы процедуры регистрации препаратов: предварительная оценка приемлемости досье, рассмотрение досье: аспекты качества, безопасности и эффективности, учёт результатов лабораторного анализа образцов препарата и отчёта об инспектировании по GMP, мнение комитета экспертов, принятие решения и окончательное его утверждение высшим руководством организации.

Текстовые разъяснения сопровождаются графическими. Схема процесса регистрации приведена на рис. 2. Для

сравнения приведена аналогичная схема (рис. 3) из более раннего документа ВОЗ [2].

ОТЕЧЕСТВЕННАЯ РЕГУЛЯТОРНАЯ СИСТЕМА В СВЕТЕ ПЕРЕДОВОГО ЗАРУБЕЖНОГО ОПЫТА

Российскую систему регулирования фармрынка следует считать полностью функциональной, поскольку она способна самостоятельно контролировать все разделы лекарственного оборота. Вместе с тем отраслевые объединения неоднократно обращали внимание на имеющиеся в ней существенные недостатки. Речь идёт, в первую очередь, о её раздробленности и несогласованности позиций между отдельными компонентами, о недостаточной предсказуемости и последовательности.

К этому можно добавить несоответствие важнейшим принципам GRP: непрозрачность ключевых регуляторных функций и невозможность установления ответственности за действия/бездействие на основных направлениях работы. В законодательстве (61-ФЗ) при описании порядка допуска препаратов на рынок используются два термина: «регистрация» и «экспертиза», однако определения их отсутствуют. При этом регистрация поручена одной структуре, а экспертиза – другой; распределение работы между ними не разъяснено. Из рисунков 2 и 3, отражающих мировую практику, видно, что эксперты привлекаются к процедуре регистрации препаратов в форме независимых комитетов, а не в составе госучреждений, отделённых от регуляторов, но подчинённых им.

В этой связи целесообразно уточнить, что в мировой практике принято различать внутренних экспертов – штатных сотрудников регуляторного органа и внешних, материальное благополучие которых не зависит от регуляторов. Оценку досье чаще всего выполняют внутренние эксперты; результаты этой работы оформляются в виде проекта отчета об оценке. Такой документ рассматривает комиссия внешних экспертов, на основании чего формируется проект заключения по заявке: положительный или отрицательный. Руководство регуляторного органа утверждает подготовленное заключение, принимая на себя ответственность за это решение. Согласно мировой практике привлечение экспертов к выработке регуляторных решений не даёт основания для «делегирования» им ответственности за принятие решений, поскольку ответственность, как известно, вниз в принципе не делегируется.

С учетом положения закона о том, что регистрация осуществляется по итогам экспертизы невозможно определить, какая добавочная стоимость создаётся в результате действий, составляющих понятие «регистрация». Формулировки закона исключают возможность ответить на вопрос об ответственности за возможные ошибки или злоупотребления, связанные с исполнением функции «регистрация».

Контроль за фармацевтическим производством делегирован ведомству (Минпромторгу), ответственному, в т.ч. за развитие производства лекредств, что создаёт основания для конфликта интересов.

При этом руководящие ведомства не считают необходимым разъяснять мотивы и основания принятия соответствующих решений. Отсутствует практика реагирования регуляторов на критику со стороны отраслевых объединений.

В декабре 2018 г. Комитет Совета Федерации по экономической политике провел совещание круглого стола на тему «Механизмы государственной поддержки экспортоориентированных промышленных предприятий, направленные на достижение международной конкурентоспособности российских товаров, работ, услуг». В материалах «круглого стола» отмечается наличие необоснованных особенностей отечественной контрольно-надзорной системы фармсектора, что не способствует развитию экспортного

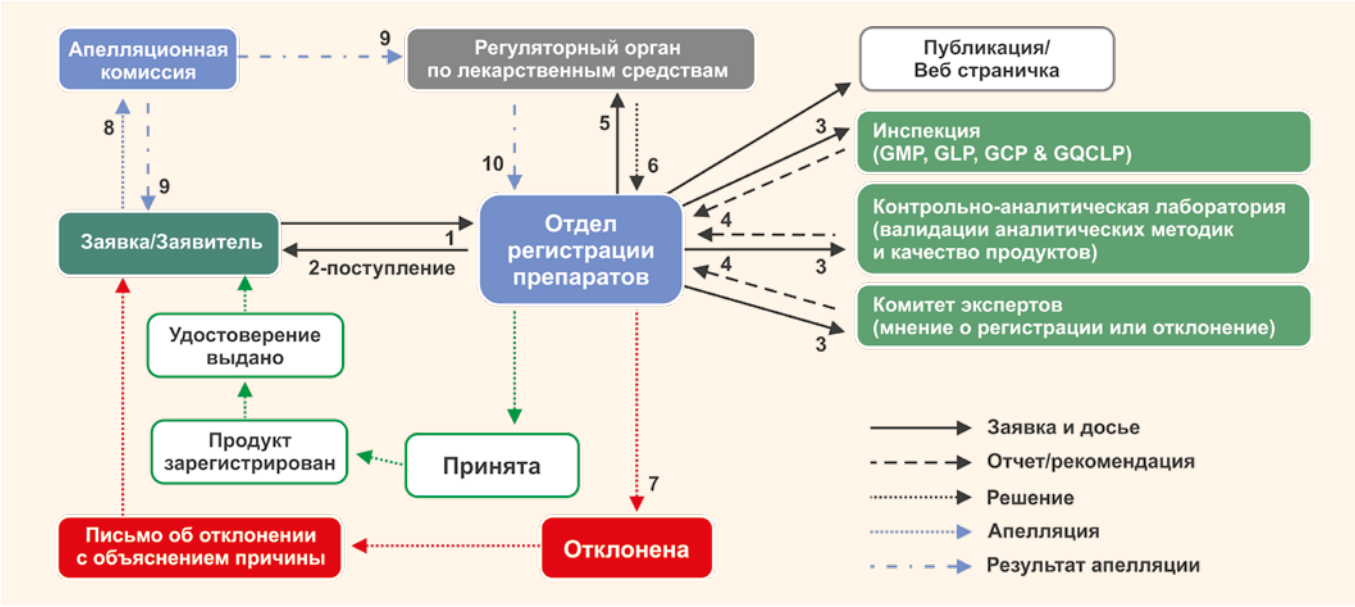


Рис. 3. Блок-схема процесса регистрации препаратов.
Источник: Measuring Transparency in the Public Pharmaceutical sector. Assessment Instrument. WHO, Geneva, WHO/EMP/MAR/2009.4

потенциала российских производителей лексредств. О какой-либо реакции уполномоченных ведомств на эти замечания ничего не известно.

При этом представители отраслевой регуляторной системы весьма высокого мнения об её эффективности. Так, руководство Минздрава РФ высказывалось в том смысле, что российская экспертиза лексредств едва ли не самая лучшая в мире. Понятно, что в связи с отмеченным отсутствием официального определения данного термина дискуссии на эту тему мало продуктивны.

НЕКОТОРЫЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Изложенное выше позволяет выделить основные отличия нового подхода к определению наиболее продвинутых национальных регуляторных систем от использовавшегося ранее. Во-первых, в этих целях применяется собственная методика ВОЗ, а не признаки, определённые другой организацией (ICH). Во-вторых, проект методики широко обсуждается и согласовывается со всеми государствами-членами ВОЗ. В-третьих, в ходе оценки систем учитываются прежде всего не нормативы, а приёмы и методы управления регуляторными структурами. В-четвёртых, приняты во внимание широко используемые в мире межотраслевые стандарты ИСО семейства 9000 по системам качества.

Представляется очевидным, что практическая значимость разрабатываемого ВОЗ инструмента сопоставления контрольно-надзорных систем выходит далеко за пределы первоначальных целей: поддержки предложений об одностороннем признании регуляторных данных и решений, полученных от других государств. С его помощью страны с продвинутыми системами получат возможность подтвердить своё лидерское положение в мире на основании заслуживающей доверия методики. Государства, заинтересованные в укреплении своих систем, смогут использовать инструмент для детального GAP-анализа, т.е. выявления недостающих элементов. Не случайно ряд стран уже выразили заинтересованность в прохождении подобной оценки при содействии ВОЗ.

В сложившейся ситуации представляется, что руководство отечественных структур, образующих регуляторную систему фармсектора, могло бы использовать рассматриваемые наработки ВОЗ в целях объективной оценки своих достижений и недостатков. Учитывая перспективы создания единого рынка стран ЕАЭС целесообразны консультации с Евразийской экономической комиссией. До конца т.г. имеется возможность вносить предложения по совершенствованию разрабатываемой методики и участвовать в пилотной фазе проекта.

ЛИТЕРАТУРА И НОРМАТИВНЫЕ ОТСЫЛКИ

1. *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for National Medicines Regulatory Authorities, WHO/DMP/RGS/98.5. WHO, 1999.*
2. *Measuring Transparency in the Public Pharmaceutical sector. Assessment Instrument. WHO, Geneva, WHO/EMP/MAR/2009.4. http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js16732e/*
3. *Good regulatory practices: guidelines for national regulatory authorities for medical products. WHO Working document QAS/16.686, October 2016. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GoodRegulatory_PracticesPublicConsult.pdf*
4. *А.П. Мешковский. О надлежащей регуляторной практике и коррупции в фармацевтическом секторе. Фармацевтическая промышленность 1/2007, с. 38, 39.*
5. *«Жизненный цикл лекарственных средств». Под редакцией Ю.В. Олефира и А.А. Свистунова. Медицинское информационное агентство. Москва 2018 г.*
6. *Внимание: новая публикация. Жизненный цикл лекарственных средств. Новости GMP, 1 (18)/весна 2019 г. с. 114-119.*
7. *17th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA). Cape Town, South Africa. 29 November - 02 December 2016. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/icdra/2016ICDRA_Recommendations.pdf?ua=1*
8. *Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA67.20 Укрепление нормативной системы для медицинской продукции. 2014. http://http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R20-en.pdf*
9. *Инструмент ВОЗ для оценки регуляторной системы в сфере обращения лекарств. WHO/TCM/MRS/2007.1Женева, 2007. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/RUdatacollectiontoo.pdf?ua=1*
10. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fiftieth Report. WHO TRS 996, 2016; pp 3-4. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22397en/s22397en.pdf*
11. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty second Report. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. TRS 822, 1992; Annex 2. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39431/WHO_TRS_822.pdf;jsessionid=1DAD26BCF14DBFD0E04100731BF9A102?sequence=1*
12. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-fifth Report. Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities. TRS 858, 1995; Annex 1. http://www.who.int/biologicals/expert_committee/en/*
13. *ISO Standard 9001:2015 'Quality management systems- Requirements'. https://www.iso.org/iso-9001-quality231 management.html*
14. *International Standard ISO 9004. Fourth edition 2018-04. Quality management — Quality of an organization. Guidance to achieve sustained success. http://parsetraining.com/wp-content/uploads/2018/07/ISO-9004-2018.pdf*
15. *GBT (Revision VI) https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/*
16. *Concept note: a framework for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO-listed authorities. Working document QAS/19.808. May 2019. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/qas19_808_WHO_listed_authorities.pdf?ua=1*
17. *WHO Guideline on the implementation of quality management systems for national regulatory authorities Working document QAS/19.783. January 2019. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/qas19_783_implementation_of_qms_for_nras.pdf?ua=1*

Подготовка программы исследований

в соответствии с требованиями Евразийской Экономической Комиссии (ЕЭК)

17 июля 2019 г.

Марина Макарова
д.м.н., директор АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Кирилл Крышень
к.б.н., руководитель отдела специфической токсикологии и микробиологии НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Путь разработки лекарственного средства представляет собой долгий сложный и дорогостоящий процесс, в котором доклинические исследования занимают особое место. Успех выхода на рынок нового лекарства во многом зависит от того, как и с каким результатом были выполнены исследования на животных, отдельных тканях или клетках. Из термина предполагается, что доклинические исследования проводятся до этапа изучения лекарственного средства на людях, т.е. до «клиники», однако фактически они сопровождают все фазы клинических исследований, в том числе пострегистрационные. Например, для того, чтобы провести клинические исследования на детях, а тем более младенцах, обязательно требуется вначале доказать безопасность лекарственного средства на неполовозрелых животных соответствующего возраста.

Под программой понимается научно обоснованное поэтапное описание всех планируемых видов доклинических исследований (ДКИ) на основании регламентирующих документов и специфики отдельно взятого лекарственного средства (ЛС). Т.е. для успешной реализации программы необходимо заранее спланировать и определить все типы работ, их длительность, обосновать вид используемых животных, способы и курс введения ЛС и т.д., не забывая при этом про биоэтические аспекты.

Основные этапы подготовки программы исследований включают: 1) анализ данных о разрабатываемом лекарственном средстве; 2) анализ общих и специальных регламентирующих документов, а также отдельных публикаций; 3) подробное обоснование выбора и деталей исследований; 4) подготовка технических заданий по каждому виду исследований.

В первую очередь, необходимо четко понимать с каким объектом в дальнейшем предстоит работать – низкомолекулярным/биологическим лекарственным средством (напр. вакциной, моноклональным антителом) или веществом растительного происхождения. В зависимости от того оригинальный это препарат или дженерик/биоаналог, гибридный или комбинированный препарат объем исследований будет сильно отличаться. Нужно также учитывать планируемые показания к применению, способ введения и лекарственную форму.

Объем ДКИ в первую очередь определяется соответствующими регламентирующими документами. Важно рассмотреть национальные и международные требования, а также существующие решения Евразийской Экономической Комиссии (ЕЭК). Среди национальных требований к проведению ДКИ можно выделить серию руководств под редакцией А.Н. Миронова, среди международных – рекомендации ICH серии S и отдельно ICH M3(R2) по планированию доклинических исследований, протоколы OECD for the testing of chemicals секция 4, а также документы Европейского медицинского агентства (EMA) и FDA. На сегодняшний момент в рамках Евразийского союза опубликовано достаточно мало документов, касающихся объема ДКИ – решение №78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», решение №89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Можно отметить, что в рамках ЕЭК происходит гармонизация требований с международными документами (ICH) и документами Европейского союза (EMA). На них, в первую очередь, и целесообразно опираться в отсутствии аналогичных документов ЕЭК. Поиск отдельных научных публикаций даст возможность более детально описать объем и дизайн экспериментов.

Согласно решению ЕЭК №78 регистрационное досье должно быть сформировано в формате общего технического документа (ОТД), модуль 4 которого содержит отчеты о доклинических исследованиях. Можно выделить три общих для всех лекарственных средств раздела модуля 4 – фармакология, фармакокинетика и токсикология (рисунок 1).

В разделе «фармакология» необходимо представить результаты оценки механизмов действия ЛС (первичная фармакодинамика), наличие зависимости «доза-эффект» и «время-эффект». По возможности должны использоваться признанные и валидированные методики исследования (как in vivo, так и in vitro). Также необходимо

Рисунок 1. Основные разделы модуля 4 общего технического документа

изучить потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты вещества в отношении изменения основных физиологических функций живого организма (фармакологическая безопасность), а также эффекты, не связанные с прямым механизмом действия (вторичная фармакодинамика).

Документы регистрационного досье по фармакокинетическим исследованиям включают результаты анализа всех процессов, происходящих с активным веществом и его метаболитами в живом организме, и должны охватывать изучение абсорбции, распределения, биотрансформации и выведения активного вещества и его метаболитов.

Последний раздел включает в себя оценку общетоксических свойств (определение органов мишеней токсического воздействия и диапазона безопасных доз) и специфических видов токсичности (генотоксичности, канцерогенности, иммунотоксичности, репродуктивной токсичности и т.д.).

С целью минимизации затрат на ДКИ и с точки зрения биоэтических аспектов объем токсикологических исследований может быть оптимизирован. Большинство исследований специфической токсичности могут быть выполнены в рамках исследования токсичности при многократном введении на грызунах и/или негрызунах.

Длительность токсикологических исследований регламентирована руководством по планированию ДКИ ICH M3(R2) (или аналогичный ГОСТ Р 56701-2015). Так, например, если ЛС будет применяться курсом от 2-х недель до одного месяца, то для государственной регистрации требуется провести исследования хронической токсичности продолжительностью 3 месяца на грызунах и не грызунах.

Фармакология, фармакокинетика и токсикология взаимосвязаны. В частности, изучение фармакокинетики должно отвечать на вопрос в каких концентрациях действующего вещества в крови наблюдается фармакологический эффект или токсическое воздействие (токсикокинетика). От типа лекарственной формы будет зависеть концентрация действующего вещества (зависимость концентрация-время) и соответственно фармакологический эффект ЛС. Кроме того, важно определить диапазон доз, при котором наблюдается фармакодинамический ответ (терапевтическое окно), и токсические эффекты. Дозы, определяемые как MABEL (minimal anticipated biological effect level, минимальный ожидаемый уровень биологического эффекта), а также NOAEL (no obsereved adverse effect level, доза не вызывающая видимых побочных эффектов) необходимы для дальнейшего выбора безопасных доз оригинального ЛС на I фазу клинических исследований, т.е. первому применению у человека.

В зависимости от характеристик действующего вещества, разрабатываемого ЛС, во многом зависит и необходимость проведения отдельных исследований. В частности, для биологического лекарственного средства не требуется изучать метаболизм, поскольку известно, что белки и пептиды метаболизируются до отдельных пептидов/аминокислот, а также генотоксические и, как правило, канцерогенные свойства, так как не предполагается прямое воздействие на ДНК клеток, способное привести к многочисленным мутациям (ICH S6, приказ №89).

При составлении программы ДКИ нужно учитывать последовательность выполнения и получения результатов отдельных типов работ в зависимости от фазы клинической разработки (ICH M3(R2)). Так, например, изучение канцерогенных свойств в двухгодичных экспериментах на грызунах может быть выполнено непосредственно до подачи документов на регистрацию.

Подробное описание деталей отдельных экспериментов должно включать в себя обоснование вида и возраста животных. При выборе вида животных нужно учитывать их релевантность с точки зрения взаимодействия с мишенью (например, для моноклональных антител), а также с точки зрения фармакологической модели (например, хорьки являются идеальным объектом для изучения противогриппозных вакцин, а песчанки для моделирования инфекции Helicobacter pylori). Крупные животные, такие как кролики или карликовые свиньи лучше всего подходят для оценки токсикологического профиля и фармакокинетики готовой лекарственной формы без разрушения (например, капсул, таблеток). Возраст животных должен быть четко обоснован на основании возраста планируемой в клинической практике популяции пациентов.

Подводя итог, можно заключить, что от того насколько научно обоснованно будет подготовлена программа доклинических исследований во многом зависит успех последующей разработки и регистрации нового лекарственного средства.

Бег с барьерами:

что мешает проведению клинических исследований в России?

Виола Ермакова
Аналитик Ассоциации организаций по клиническим исследованиям

Светлана Завидова
Исполнительный директор Ассоциации организаций по клиническим исследованиям

27 августа 2019 г.

Клинические исследования – это путь, ведущий к снижению смертности и повышению качества жизни. Именно с их помощью на рынок выводятся новые, в том числе качественно новые, лекарственные препараты. Но этот путь почти никогда не бывает гладким. И дело не только в том, что вероятность одобрения тестируемых в I фазе молекул в среднем всего 10%[1]. Помимо универсальных трудностей индустрии, в каждой стране существует свой набор факторов, усложняющих или упрощающих проведение клинических исследований. Собственный ландшафт таких факторов сложился и в России.

Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) дважды в год публикует бюллетень с актуальными данными о ситуации на рынке, в частности, с информацией о количестве разрешений на проведение новых исследований. На диаграмме 1 видно, что за последние 10 лет рынок пережил три спада: самый заметный в 2010 г. и два поменьше в 2014 г. и 2018 г.

2010 г. – время реформы. Принимался закон «Об обращении лекарственных средств», функция выдачи разрешений на клинические исследования переходила от Росздравнадзора к Минздраву, из-за чего несколько месяцев разрешения никто не выдавал. Но даже после запуска процедуры потребовалось больше года, пока новые правила игры окончательно устоялись. За это время у дверей регулятора успела собраться своего рода очередь. Нако-

[1] *Thomas, D.W, Burns, J., Audette, J., Carrol,A., Dow-Hygelund, C. and Hay, M. (2016). Clinical Development Success Rates 2006–2015. San Diego: Biomedtracker*

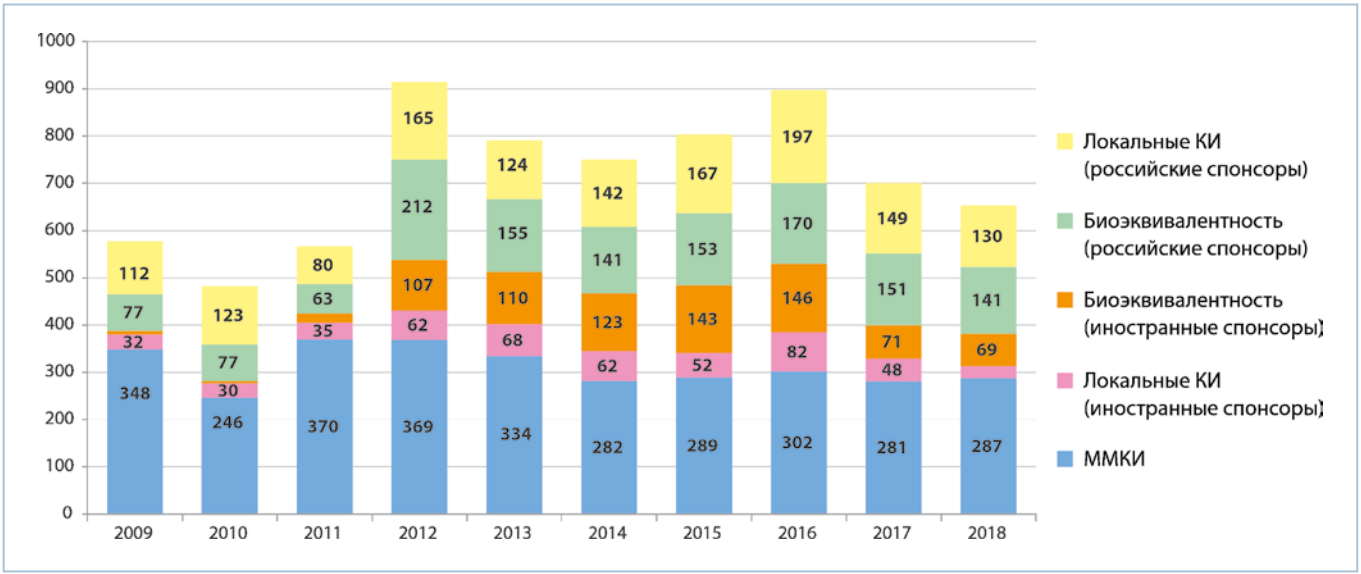


Диаграмма 1. Число разрешений, выданных на проведение клинических исследований, 2009-2018 гг.

нец, в 2012 г., когда процесс отладки завершился, разрешение получили многие ждавшие (и выжидавшие), так что год Минздрав закрыл с рекордным показателем в 915 новых исследований. К тому же закон «Об обращении лекарственных средств» обязал для регистрации препарата в России проводить исследования в российских центрах. Поэтому после 2010 г. рынок увеличился за счет так называемых «регистрационных исследований».

Причины спада 2014 г. довольно прозрачны. С одной стороны, в 2014 г. наблюдалось снижение активности на мировом рынке клинических исследований, и наша страна оказалась частью глобального тренда. С другой, на показатели в России повлияло изменение политической ситуации.

С 2018 г. несколько сложнее. Падение эксперты предсказывали гораздо раньше[2]. Поправки к закону «Об обращении лекарственных средств» с 1 января 2016 г. избавляли компании от необходимости предоставлять результаты исследований «терапевтической эквивалентности» для отдельных видов лекарственных препаратов (водных растворов для парентерального введения, растворов для перорального применения и др.). Это должно было привести к уменьшению числа локальных исследований, и действительно привело, но, в силу инерции, заметный эффект был достигнут лишь через несколько лет, когда переориентироваться смогли и российские, и международные компании. По итогам в 2018 г. было выдано 653 разрешения, на 10% меньше, чем в среднем выдавалось в 2010-2018 гг. Среднегодовой показатель за этот период составляет 729 разрешений. Насколько это много?

По данным портала ClinicalTrials.gov, в 2018 г. в мире было объявлено о запуске 19 984 интервенционных исследований, из них 302[3] – с центрами в России. То есть в 2018 г. на центры РФ пришлось порядка 1,5% всех новых клинических исследований в мире. В 2011-2012 гг., когда было выдано больше разрешений на проведение международных многоцентровых исследований (ММКИ), чем в 2018 г., доля РФ составляла 2-2,3%. Лучше понять российскую ситуацию помогает и сравнение числа исследований в разных странах на 1 млн населения. На диаграмме 2 видно, что по этому показателю ситуация в России примерно соответствует бразильской и южноафриканской.

Но чтобы в России число исследований на 1 млн населения стало таким же, как, к примеру, в Германии или Италии (не самых активных странах), отрасли предстоит преодолеть целый ряд препятствий.

[3] *Цифры не совпадают с числом выданных в России разрешений, так как, с одной стороны, регистрацию на ClinicalTrials.gov считают для себя обязательной не все организаторы исследований, с другой, не все заявленные исследования впоследствии получают разрешения Минздрава.*

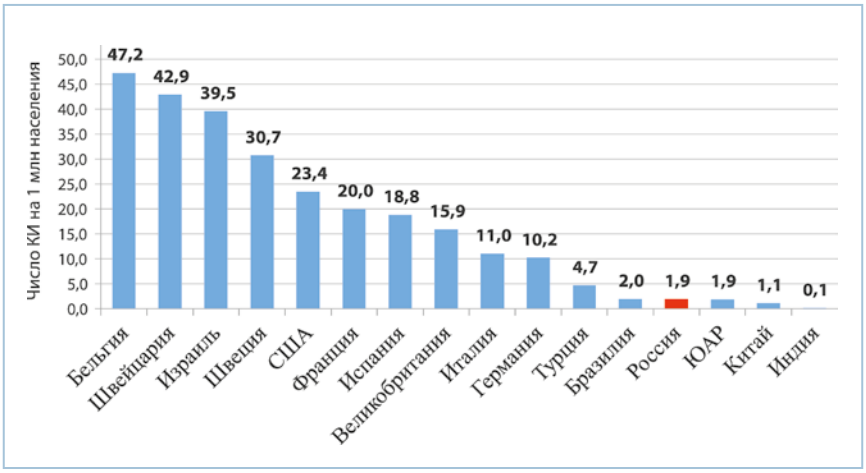


Диаграмма 2. Число разрешенных в 2018 г. интервенционных исследований на 1 млн населения по странам

[2] *Информационно-аналитический бюллетень № 16, стр. 5.*

ПОД ПРИЦЕЛОМ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

28 мая 2007 г. Федеральная таможенная служба неожиданно приостановила вывоз за границу всех медицинских биологических образцов человека. Заблокированными оказались пробы крови и костного мозга, образцы тканей и клеток, которые направлялись в зарубежные лаборатории для анализов в рамках клинических исследований, научного обмена и оказания медицинской помощи. СМИ писали, что решению предшествовал секретный доклад ФСБ о разработке на Западе «генетического оружия» против россиян. Стремление помешать разработке этнически ориентированного «генетического оружия» (возможность создания которого, к слову, отрицают генетики[4]) обернулось остановкой реальных медицинских разработок.

Международные проекты предусматривают регулярные анализы биоматериала. Срок хранения некоторых образцов ограничен, они должны быть доставлены в лабораторию в 24-48 часов с момента забора. Их, как и менее требовательные к срокам пробы, ежедневно вывозят в центральные лаборатории. Последние, так уж сложилось, находятся в тех странах, где создавались фармацевтические компании, позже ставшие гигантами. Лаборатории такого уровня формируются десятилетиями и только на развитых рынках. Вздумай чиновники в срочном порядке открыть в России «такую же», затея была бы обречена. Блокировка же вывоза в зарубежные лаборатории означает блокировку всего исследования. Именно это произошло в 2007 г.

В мае-июне 2007 г. столпотворение на таможне, шум в прессе, высказывания отраслевых экспертов и коллективные обращения в Кремль вынудили чиновников пойти на попятную. И все же коллапс продлился больше месяца. Отдельно отрасли пришлось бороться с инициативой обязать организаторов исследований каждый месяц брать у пациентов согласие на вывоз биообразцов. В итоге порядок вывоза остался прежним, имидж Российской Федерации в глазах международного фармацевтического бизнес-сообщества был подпорчен, а для защиты интересов компаний, занимающихся проведением клинических исследований в России, была создана АОКИ.

Кризис 2007 г. не заслуживал бы подробного описания, если бы угроза его повторения по-прежнему не нависала над отраслью. В 2017 г. тема всплыла вновь: президент России заявил, что некие силы «целенаправленно и профессионально» собирают биоматериал российских граждан[5], а депутат Госдумы Геннадий Онищенко тут же заговорил о «генетическом оружии». И, хотя эти высказывания не обернулись запретом на вывоз биообразцов, они укрепили впечатление, что индустрия работает на пороховой бочке. Несуществующее генетическое оружие реально угрожает клиническим исследованиям и их участникам по всей стране, пока чиновники верят в его существование. Но в списке угроз есть и другие пункты.

Весной 2018 г. в Госдуму был внесен так называемый законопроект «О контрсанкциях». Он предлагал в числе прочего дать правительству право в любой момент ограничить ввоз иностранных лекарственных средств. СМИ тут же обратили внимание, что эта мера ударит прежде всего по российским пациентам. Меньше обсуждалось, что пострадают и клинические исследования, причем не только ММКИ. Зарубежные лекарства закупаются как препараты сравнения для исследований российских дженериков и как препараты базовой терапии для всех типов исследований. В 2010-2011 гг. сбой с ввозом препаратов для клинических исследований уже возникал, продлился 8 месяцев и оказался для отрасли весьма болезненным. Поэтому понятно, что законопроект «О контрсанкциях» обратил на себя внимание: фактически предлагалось дать правительству право в любой момент заблокировать весь рынок клинических исследований в России. Хотя из финальной версии исключили прямое упоминание запрета на ввоз иностранных лекарственных средств, сам документ с его широкими формулировками по-прежнему остается индульгенцией на взрыв пороховой бочки.

Подобные риски, независимо от того, вылились ли они в конкретные проблемы, заставляют зарубежные фармацевтические компании, как минимум, глубоко задуматься перед запуском очередного проекта в России. Особенно учитывая, что клинические исследования длятся несколько лет и отступление от международных стандартов их проведения грозит большими убытками. Если в отдельной стране существует вероятность срыва проекта, крупной компании проще открыть центры в другом месте.

Здесь стоит заметить, что международные исследования в России имеют особое значение. Препараты, относящиеся к таким значимым и богатым инновациями областям как онкология и онкогематология, у нас чаще тестируются именно в ММКИ, а не в локальных исследованиях. Обе названные терапевтические области в 2018 г. в сумме охватывают 33,8% выданных в России разрешений на ММКИ, и только 10,6% разрешений на локальные исследования и исследования биоэквивалентности[6].

В ПЛЕНУ РИТУАЛОВ

Кроме новых ограничений, которые могут быть наложены на отрасль в любое время, существуют хоть и ставшие привычными, но все так же затрудняющие работу.

Законом «Об обращении лекарственных средств» в России были введены «регистрационные исследования»: обязательные локальные исследования, предшествующие регистрации препарата. Первая редакция нормы предусматривала локальные исследования даже для тех лекарственных средств, которые тестировались в ММКИ с участием российских центров. Но ко второму чтению для таких исследований было сделано исключение, а их результаты были признаны достойными войти в регистрационное досье.

Сами по себе локальные исследования, в которых препарат тестирует-

[4] *Мнение эксперта в 2007 г.: «Чем грозит российским гражданам запрет на вывоз биологических образцов за рубеж», newtimes.ru, 04.06.2007 (https://newtimes.ru/articles/detail/12415/). Мнение экспертов в 2017 г.: «Эксперты: биоматериал россиян фактически невозможно использовать для оружия», РИА Новости, 01.11.2017 (https://ria.ru/20171101/1507970393.html?fbclid=IwAR0oa67V9msDf5YvNU5YT5L7rzctR2ekyV6xknS2hzW4ETCdAH7xWQqxkY).*

[5] *«Путин заявил, что кто-то целенаправленно собирает биоматериал россиян», РИА Новости, 30.10.2017 (https://ria.ru/20171030/1507844722.html).*

[6] *Информационно-аналитический бюллетень № 18, стр. 10-14.*

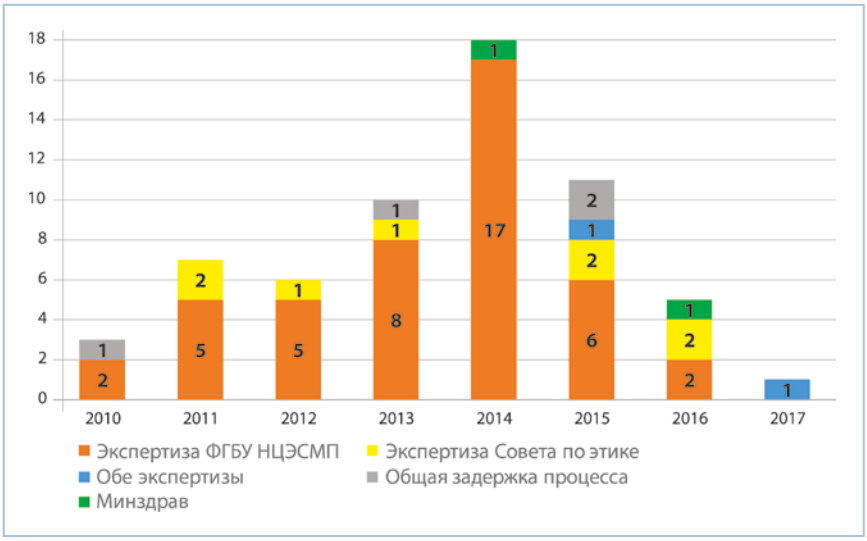


Диаграмма 3. На каком этапе застопорился процесс (по потерянным ММКИ 2010-2017 гг.)

ся впервые, не вызывают вопросов. Но если ради регистрации в России дублируются исследования, уже завершившиеся в других странах, только на том основании, что не были задействованы российские центры, ситуация усложняется. Во-первых, повторные тестирования на людях без необходимости считаются неэтичными, это прописано в Хельсинкской декларации («медицинское исследование с участием человека в качестве субъекта может проводиться только тогда, когда важность цели исследования превышает связанные с ним риски и неудобства для субъекта») и других международных документах. В данном же случае исследование не дает новой существенной информации о препарате и проводится, только чтобы преодолеть административный барьер. Кроме того, проведение исследования на несколько лет задерживает выход на рынок препарата, уже доступного за границей. А если производитель решит, что рынок недостаточно большой и затраты не окупятся, пациенты могут вовсе лишиться возможности приобрести его в России. Для некоторых это означает лишиться его совсем.

В поддержку нормы авторы приводили аргумент, который хорошо гармонирует со страхом перед генетическим оружием: дескать, необходимо учитывать «популяционные особенности населения» Российской Федерации. Это прозвучало бы убедительно, если бы речь шла о Японии, с её достаточно однородной и действительно имеющей генетическую специфику популяцией. Но в России насчитывают без малого две сотни народностей, многие из которых значительно отличаются друг от друга. Высказывалось и мнение, что введение регистрационных исследований приведет к росту числа ММКИ, что иностранные компании будут включать российские центры с прицелом на будущую регистрацию. Но, как показывает диаграмма 1, надежды чиновников не оправдались, число ММКИ после реформы 2010 г. не показало тенденции к росту. Несмотря на все аргументы, норму так и не отменили, хотя эта возможность и обсуждалась. И сегодня ритуальные исследования остаются барьером между российскими пациентами и новейшими лекарствами.

Кроме масштабных, предполагающих проведение исследования, существуют и преграды поменьше, связанные с необходимостью предъявлять экзотические документы. Так, в 2015 г. заработало требование предоставлять заключение уполномоченного органа страны-производителя о соответствии производства препарата стандартам GMP. Вот только во многих странах (например, в США, Японии) органа, уполномоченного выдать такое заключение, попросту нет. Бывает, что производство экспериментальное, оно не предполагает выпуск коммерческих партий и сертификацию. В каждом таком случае компаниям приходится, по сути, изобретать способ подтвердить соответствие GMP, а потом утверждать собственное изобретение у российского регулятора.

Пример того же рода – аккредитация медицинского учреждения на проведение клинических исследований, тоже специфически российское требование. В клинических исследованиях редко прибегают к процедурам помимо обычных медицинских (инъекция или выдача препарата, взятие анализов и т.п.). То, что в клинке смогут их сделать, подтверждает лицензия на медицинскую деятельность. Опыт исследовательской работы подтверждает резюме исследовательской команды, а их знакомство с конкретным протоколом проверяет организатор исследования. Только чиновникам известно, почему этого недостаточно и что именно подтверждает бумага о прохождении аккредитации, которую надо вовремя продлевать, переоформлять при переименовании и т.п.

Административные барьеры, подобные названным, вызывали бы меньше озабоченности у индустрии, если бы Минздрав демонстрировал заинтересованность в решении проблем отрасли. Но последние годы регулятор не предпринимал видимых попыток повысить конкурентоспособность российского рынка, напротив, словно осознанно старался не проявлять инициативы. Пассивность Минздрава приводит к тому, что проблемы постепенно накапливаются, в том числе внутри самого ведомства.

ЖЕРТВЫ ЭКСПЕРТИЗЫ

На сайте АОКИ собраны сведения о международных исследованиях, которые так и не стартовали в России[7]. По одним из них получение разрешения настолько затянулось, что без российских центров предпочли обойтись. Другие удовлетворили зарубежных регуляторов, но не прошли экспертизу Минздрава. «База потерянных ММКИ» формируется на основе результатов опроса членов АОКИ, а это не все, кто проводит клинические исследования в России, то есть она не полна. Еще надо учитывать, что данные за 2018 г. окажутся доступны только в опросе 2020 г., так как попыток начать исследование может быть несколько и этот процесс способен растянуться больше чем на год.

На диаграмме 3 видно, что с 2010 г. число потерянных ММКИ росло, пик пришелся на 2014 г., затем оно начало

[7] *База данных потерянных для России ММКИ на сайте АОКИ (http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=331).*

снижаться. Данные за 2014 г. стали известны в 2016 г. и настолько встревожили членов АОКИ, что Ассоциация обратились к министру здравоохранения с открытым письмом[8]. За период 2010-2014 гг. потеряно оказалось 44 исследования, из них 37 не прошли экспертизу ФГБУ НЦЭСМП, еще 4 – экспертизу Совета по этике. *«Такой бездумной, жестокой и одновременно непрофессиональной экспертиза не была никогда»*, говорилось в открытом письме 2016 г. в первую очередь о ФГБУ НЦЭСМП. Но с тех пор, по мнению членов АОКИ, качество экспертизы ФГБУ НЦЭСМП заметно возросло, а вот Совета по этике, напротив, упало.

Проблемы экспертизы не исчерпываются несколькими отказами в выдаче разрешений. Вопросы есть и к положительным исходам. Например, тревожит практика уменьшения возрастного диапазона участников педиатрических исследований в сторону пациентов постарше, когда «6-16 лет» превращаются в, например, «10-16». В итоге формально разрешение на проведение исследования выдано, но для многих потенциальных участников оно недоступно так же, как если бы не стартовало в стране. В период с июля 2018 г. по июнь 2019 г. число таких «усеченных» протоколов оказалось равно 8 только среди членов АОКИ.

Совет по этике был замечен за дискриминацией отдельных групп пациентов (находящихся в бессознательном состоянии, имеющих психиатрические диагнозы). Один из членов АОКИ получил от Совета по этике рекомендацию и вовсе исключить больных, находящихся без сознания. Это при том, что участие в клинических исследованиях пациентов в бессознательном состоянии допускается Хельсинкской декларацией, ICH GCP и Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом Минздрава России от 01 апреля 2016 г. № 200н.

Организаторы исследований отмечали, что члены Совета по этике иногда выходили за рамки этической экспертизы (оценивали элементы дизайна, не влияющие на соотношения пользы/риска для участников), порой их рекомендации шли вразрез с российским законодательством (в части, предложение, чтобы информированное согласие подписывали «ближайшие родственники» участника исследования).

Среди огрехов в работе Совета по этике нередко встречаются запросы документов, не предусмотренных законом и необходимых не во всех исследованиях. Например, форма информированного согласия для забеременевшей партнерши участника исследования не имеет практического смысла для пациентов с раком предстательной железы, и все же именно в таком исследовании Совет по этике её затребовал. Запросы лишних документов не критичны каждый в отдельности, но в сумме они увеличивают средние сроки получения разрешения и потому не идут на пользу российскому рынку.

Но основная проблема – вовсе не качество экспертизы отдельных органов при Минздраве, а то, что на качество экспертизы нет возможности повлиять. Механизм апелляции отсутствует, а обращающиеся за повторной экспертизой получают отказ. Степень независимости экспертных органов Минздрава сегодня такова, что ответственных за качество их работы просто нет.

ЗАТЕРЯННЫЕ В ЗАКОНЕ

В июле 2018 г. на встрече с президентом РФ В. Путиным **Вероника Скворцова** заявила: *«У нас будут на самом деле уникальные препараты, которые уже сейчас мы запускаем как технологии. Это технологии, когда из человека берут его Т-лимфоциты, модифицируют и запускают обратно и через шоковое состояние, иммунный сбой человек выходит из болезни. Онковакцина, причем персонифицированная. Это будет очень интересно, и аналогов пока в мире таких вакцин нет»*[9]. В августе на форуме «Технопром-2018» старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ИМКБ СО РАН **С. В. Кулемзин** говорил: *«Сейчас ведутся исследования на мышиных моделях. Мы могли бы приступить к лечению пациентов терминальной стадии онкологических заболеваний в ближайшие время, например, в течение полугода. Вопрос только в том, когда можно будет реально это делать в рамках действующего законодательства. Пока в нем нет соответствующих нормативов»*[10].

По странному стечению обстоятельств господин Кулемзин имел в виду как раз персонифицированную онковакцину, изготовленную с помощью CAR-T технологии, полностью подпадающую под описание, данное в июле министром здравоохранения. Но, как легко заметить, оптимизм министра ученому не передался.

Клинические исследования персонифицированных онковакцин и ряда других современных средств терапии должны регулироваться законом «О биомедицинских клеточных продуктах» (БМКП), который вступил в действие с 1 января 2017 г. К середине 2019 г. помимо самого закона было принято больше 60 подзаконных актов, еще около десяти находятся в разработке. При этом ни одного (еще раз: **ни одного**) разрешения на проведение клинического исследования БМКП не было выдано в России с 2010 г., когда началась разработка законопроекта. Несколько исследований заявлены на ClinicalTrials.gov как имеющие центры в РФ, но их статус в России остается под вопросом.

Одна из причин, по мнению экспертов, в том, что определение БМКП, положенное в основу всех нормативных актов, исключает целые группы современных разработок. В законе БМКП подразумевает обязательное наличие клеточной линии, а этого требуют не все новые клеточные технологии[11]. В итоге часть проектов оказывается и за рамками закона о БМКП, и за рамками закона «Об обращении лекарственных средств».

Немало в законе о БМКП и бюрократических препон. Учреждения, где планируется провести клинические исследования БМКП, должны полу-

[8] *Открытое письмо АОКИ министру здравоохранения Российской Федерации (http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=333).*

[9] *«Минздрав заявил о подготовке производства уникальных препаратов для лечения рака», Интерфакс, 23.07.2018 (https://www.interfax.ru/russia/622132).*

[10] *«На «Технопроме-2018» рассказали о клеточных технологиях для лечения рака», сайт Российской академии наук, 29.08.2018 (http://www.ras.ru/news/shownews.aspx?id=ae9b8c9b-446c-4d88-a26e-e4ef3d19e587&print=1).*

[11] *«Внутренний стволовой продукт: что мешает взлету медицинских клеточных технологий в России», Vademecum, 01.08.2018 (https://vademec.ru/article/vnutrenniy_stvolovoy_produkt-_chto_meshaet_vzletu_meditsinskikh_kletochnykh_tekhnologiy_v_rossii/).*

СТРАНА	ОБЩЕЕ ЧИСЛО ИНСПЕКЦИЙ	NAI (БЕЗ ЗАМЕЧАНИЙ)	NAI, %	VAI (НЕСУЩ. ЗАМЕЧАНИЯ)	VAI, %	OAI (СЕРЬЕЗНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ)	OAI, %
Россия	111	76	68,5	34	30,6	1	0,9
Испания	50	29	58,0	19	38,0	2	4,0
Италия	82	47	57,3	32	39,0	3	3,7
Дания	23	13	56,5	10	43,5	0	0,0
Бельгия	44	24	54,5	17	38,6	3	6,8
Германия	127	65	51,2	61	48,0	1	0,8
США	6333	2948	46,5	3116	49,2	269	4,2
Франция	104	46	44,2	57	54,8	1	1,0
Швеция	23	10	43,5	13	56,5	0	0,0
Нидерланды	38	15	39,5	21	55,3	2	5,3
Австрия	19	7	36,8	12	63,2	0	0,0
Великобритания	105	36	34,3	67	63,8	2	1,9

Источник: U.S. Food and Drug Administration

Таблица 1. Результаты инспекций FDA по странам (1995 – 2018)

чить специальную аккредитацию, аккредитации на проведение исследований лекарственных средств будет недостаточно. Сам клеточный продукт должен получить спецификацию с информацией о его качественном и количественном составе. Особое учреждение должно провести экспертизу качества БМКП. Последние два требования совсем не просто выполнить в случае уникальных персонифицированных продуктов.

Наверное, излишне упоминать, что процедуры проведения экспертиз и выдачи разрешений для исследований БМКП еще не отработаны. Закон принят, но не работает, и как его заставить работать – неясно. Целый класс новейших разработок, которые уже сегодня помогают лечить онкологические заболевания в терминальной стадии[12], не пополняет статистику «потерянных ММКИ» только потому, что у компаний нет возможности даже подать заявление на проведение исследования.

Примерно в таком же положении находятся международные клинические исследования медицинских изделий: для них нет нормативной базы. Вне процесса регистрации их тестирование нельзя инициировать. А потенциально это мог бы быть заметный сегмент рынка. Но, учитывая качество закона о БМКП, трудно сказать, что ситуация с медизделиями хуже. Пока остается шанс, что для них однажды появится продуманный закон.

***

Если в России, несмотря на все сказанное выше, по-прежнему проводятся клинические исследования, значит, у страны остается немало сильных сторон. Среди них можно выделить две ключевые. Во-первых, большое число квалифицированных и мотивированных исследователей, и во-вторых, как следствие, стабильно высокое качество данных. Эти утверждения хорошо согласуются со статистикой проверок FDA. Россия обгоняет Испанию, Италию, Данию, Бельгию и ряд других стран по доле проверок FDA, прошедших без замечаний. Доля проверок, по итогам которых были вынесены серьезные замечания, в РФ близка к такой же доле в Германии и Франции и ниже, чем в США и Нидерландах.

К сожалению, одни только врачи-исследователи, даже с помощью сотрудников CRO и фармкомпаний, вряд ли смогут сделать российский рынок более конкурентоспособным, чем сейчас. Они и так вносят большой вклад в поддержание привлекательности страны для инвесторов из фарминдустрии. Но если на помощь исследователям придут чиновники и устранят хотя бы часть существующих административных барьеров, диаграммы, приведенные в начале статьи, будут выглядеть куда более оптимистично, а путь новых препаратов к российскому пациенту станет заметно короче.

[12] *«Врачам в США удалось вылечить рак груди в терминальной стадии», Русская служба BBC, 05.06.2018 (https://www.bbc.com/russian/news-44361532).*

Ошибки при подготовке

материалов регистрационного досье по качеству лекарственных средств

9 июля 2019 г.

Настоящий материал опубликован в авторской редакции

Экспертиза качества лекарственных средств (ЛС) начинается в Научном центре экспертизы средств медицинского применения с определения экспертом объема экспертизы качества образцов. Для этого ему необходимо сопоставить и оценить, сколько заявляется производителей фармацевтических субстанций, производственных площадок для лекарственного препарата (ЛП), все ли показатели включены в нормативную документацию (НД) (перечень показателей качества должен соответствовать требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) к оценке качества лекарственных форм), приведена ли проверка чувствительности и разделительной способности в хроматографических методиках контроля родственных примесей, органических растворителей и др.

В первую очередь эксперт, чтобы установить все производственные площадки как для ЛП, так и для всех производителей фармацевтической субстанции, сопоставляет следующие документы:

- задание профильного Департамента Минздрава России;
- заявление о государственной регистрации ЛП/ включении фармацевтической субстанции в Государственный реестр ЛС (ГРЛС)/ внесении изменений в документы регистрационного досье;
- НД;
- ГРЛС (при внесении изменений);
- лицензию на производство ЛС/ сертификат GMP;
- сертификаты качества на ЛС;
- инструкцию по применению *(приводятся наименования и адреса производственных площадок)*;
- материалы по изучению стабильности.

Различие сведений и данных в указанных документах – основание для первого запроса по уточнению заявляемых сведений.

Примеры того, с чем эксперты сталкиваются на практике.

1. Производители фармацевтических субстанций различаются в ГРЛС/НД/ заявлении на внесение изменений.

При запросе о подтверждении использования ранее фармацевтических субстанций указываемых производителей (например, протоколами входного контроля), данные сведения не предоставляются.

2. Изменение к материалам досье на фармацевтическую субстанцию.

Для производителя фармацевтической субстанции, включенной в ГРЛС, указаны дополнительные участки – речь идет об увеличении мощностей производственного процесса. Просим пояснить, на каких участках какие стадии технологического процесса осуществляются. Заявитель вопрос игнорирует, в результате направляется на экспертизу качества образцов с новыми адресами площадок.

Задания по регистрации ЛП и включению фармацевтических субстанций в ГРЛС (соответственно 23, 26 и 34 статьи) в 2017-2018 гг. составили менее 25% от всего объема, остальная часть – это внесение изменений (78 %).

Большая часть подаваемых изменений связана с приведением НД в соответствие с ГФ РФ. Подаются 2 типа изменений: пересмотр целиком НД и классическая ведомость

Елена Ковалева
Зам.директора ЦЭК ГЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктор фарм. наук

изменений по отдельным показателям.

Необходимо иметь в виду, что ГФ РФ 14 изд. (ГФ XIV) введена взамен всех ранее действовавших фармакопей. Если при внесении изменений предусмотрен переход на ГФ XIV, то НД не должна быть частично по ГФ XI, частично по ГФ XII и ГФ XIV. Если декларируется ГФ XIV, то НД должна ей соответствовать полностью.

На практике нередко бывает так, что если подаются изменения по отдельным показателям, то картина получается следующей: например, в тексте изменения два показателя, в которых приведены ссылки на ГФ XIV, но не проведен детальный анализ необходимости перехода для всех остальных показателей и разделов НД на ГФ XIII (например, реактивы), а заявитель полагает, что переход осуществлен.

Чем, например, отличается ГФ XIV от ГФ XIII?

Впервые введены общие фармакопейные статьи (ОФС) на 11 лекарственных форм (ЛФ), в том числе:

- газы медицинские, губки лекарственные, драже, имплантаты, капли, карандаши лекарственные, концентраты, леденцы, лиофилизаты, пастилки, пены, в которых определены основные требования к данным ЛФ.

В ОФС.1.4.1.0027.18 «Капли» впервые предусмотрен для капель для приема внутрь показатель «Доза и однородность дозы».

В ОФС.1.4.2.0005.18 «Видимые механические включения» в случае испытания препаратов, требующих нестандартных методик проведения испытаний или критериев оценки, допускается применение выборок малого объема (10 единиц при одноступенчатом плане выборки) с нормой «отсутствие механических включений»). Однако в НД включаются методики, где выборки маленькие, а нормы менее строгие: например, разрешается наличие механических включений в 1 из 10 флаконов, что снижает уровень требований.

В ОФС.1.2.4.000.18 «Микробиологическая чистота» для лекарственных препаратов, предназначенных для ингаляций, местного, наружного, вагинального применения, для введения в полости уха, носа, трансдермальных пластырей, жидких ЛП для приема внутрь и фармацевтических субстанций, относящихся к категории 1.2.Б, вместо суммарного содержания аэробных бактерий и дрожжевых и плесневых грибов (не более 100 КОЕ в 1 г (1 мл)/1 пластыре) введено нормирование аэробных микроорганизмов (не более 100 КОЕ в 1 г (1 мл)/1 пластыре) и дрожжевых и плесневых грибов (не более 10 КОЕ в 1 г (1 мл)/1 пластыре. Для лекарственных растительных препаратов (приготовление настоев и отваров с использованием кипящей воды) (категория 4а) предусмотрен контроль отсутствия бактерий р. Salmonella в 25 г препарата.

В соответствии с ГФ XIII, ГФ XIV должна быть предусмотрена оценка разделительной способности, чувствительности в хроматографических методиках контроля родственных примесей, органических растворителей и др. Если нормируются не идентифицированные примеси, то отсутствие оценки разделительной способности и чувствительности методики не позволяет утверждать, что примеси оцениваются корректно, возможно, что они вообще не выявляются данной методикой.

Рисунок 1. Данные за 2013-2017 гг. о количестве НД, включающих методики, которые невозможно воспроизвести

В ГФ РФ XIV включены ОФС 1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» и ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и ЛП», где описаны в соответствии с Европейской фармакопеей (для субстанций для фармацевтического применения) и руководствами ICH Q3A Impurities in New Drug Substances, Q3B Impurities in New Drug Products подходы к идентификации и нормированию примесей в ЛС в зависимости от максимальной суточной дозы, потребляемой пациентом. При переходе на ГФ XIV следует ориентироваться на эти рекомендации.

Если при подготовке материалов регистрационного досье, вышесказанное не принято во внимание, это основание для формирования первого запроса на стадии определения объема экспертизы качества образцов.

После того, как завершена экспертиза качества образцов и подготовлено экспертное заключение, при необходимости заявителю направляется запрос в связи с недостаточностью предоставляемых данных по методикам анализа и по другим материалам регистрационного досье.

На рисунке 1 приведены данные за 5 лет о количестве НД, по которым было невозможно воспроизвести методики анализа как до запроса, так и после получения дополнительных материалов. Третий столбец в приведенной диаграмме в данных по годам – это количество НД с невоспроизводимыми методиками после получения ответа на запрос. Как видно, количество документов, требующих доработки, растет. Соответственно растет и число запросов.

Что бывает причиной замечаний экспертов, когда проводится экспертиза документов регистрационного досье?

Нормативная документация

- МНН/группировочное наименование (следует руководствоваться сайтом ВОЗ (*https://mednet-communities.net/inn*), для комбинированных ЛП – Приказом Минздрава РФ № 429н от 29.06.2016 г. «Об утверждении правил рационального выбора наименований ЛП для медицинского применения») и рекомендациями, приведенными в Руководстве по экспертизе ЛС т. II, Глава 7.
- При регистрации ЛП наименование ЛФ должно быть приведено в соответствии с:

а) Приказом Минздрава РФ №538н от 27.07.2016 г.

Титульный лист:

1. «МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» (до сих пор пишут «Минздравсоцразвития РФ»)

2. Номер РУ/номер реестровой записи (должен соответствовать РУ/ГРЛС) (например, в НД на Касторовое масло заявитель указал № РУ лекарственного препарата Сироп солодки)

3. Дата регистрации/дата включения в ГРЛС (в соответствии с РУ/ ГРЛС)

4. Наименование, адрес фирмы-заявителя, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

5. НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ (в случае полного проекта нормативной документации рекомендуется заменить указание «ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ» и, соответственно, везде, где встречается, должно быть указано «НД» вместо «ФСП»)

6. Поле с указанием номера ФСП/НД (если представлен проект НД, то номер не указывается)

7. Торговое наименование субстанции/ЛП

«Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения»;

б) технологией производства (например, порошок или лиофилизат);

- Поле с указанием «дозировка» (для ЛП) – в поле «дозировка» для ЛП нередко указывается фасовка: для экстракта для приема внутрь заявителем указывается фасовка 50, 100 мл.
- Поле с указанием «физическое состояние субстанции» (варианты указания физического состояния субстанции: «субстанция-жидкость», «субстанция-раствор %» (в случае наличия концентрации, например, «Водорода пероксид, субстанция-раствор 35%»), «субстанция-порошок», «субстанция» (для субстанций, которые могут менять своё физическое состояние, переходя из жидкого состояния в кристаллическое и наоборот). Исключение составляют экстракты («субстанция-экстракт густой»; «субстанция-экстракт сухой»; «субстанция-экстракт жидкий»).

Спецификация

Часто выявляется несоответствие норм, показателей и их названий в Спецификации и тексте НД.

Состав ЛС

- необходимо сверить единообразие написания терминов «Действующее вещество»/«Активное вещество»/«Активный компонент» (состав, характеристика действующего вещества, показатель «Маркировка», инструкция по медицинскому применению, макеты первичной и вторичной упаковки);
- написание состава в проекте НД, в инструкции по медицинскому применению и макетах первичной и вторичной упаковки (состав/информация о составе) не должны иметь расхождений (хотя в инструкции и на упаковке ЛП в соответствии с Федеральным законом 61-ФЗ «Об обращении ЛС» количества вспомогательных веществ могут быть не указаны);
- наименования действующего и вспомогательных веществ следует приводить в именительном падеже;
- в качестве названия действующего вещества указывают МНН/группировочное наименование (при необходимости модифицированное МНН/группировочное наименование в виде соли, эфира, гидрата и т.д.);
- в качестве наименований вспомогательных веществ рекомендуется приводить МНН/группировочные наименования (при их наличии);
- если дозировка препарата приводится на активную часть молекулы, то дополнительно вводят соответствующий пересчет (например «силденафила цитрат… мг в пересчете (или эквивалентно) на силденафил … мг»). Если дозировка приведена на солевую, эфирную, гидратную форму и проч., то пересчет на основание, кислоту или безводную соль и проч. не приводится (например «диклофенак натрия ...мг»).

✓ ***Магния сульфат***

Для препарата «Магния сульфат, раствор для инъекций» количество действующего вещества приводится не на безводный магния сульфат, а на гептагидрат (так установлено в ГФ X, BP и USP для данного лекарственного препарата).

✓ ***Препарат «Викасол»***

Фармацевтическая субстанция и препарат в лекарственной форме «таблетки» и «раствор для инъекций» были описаны в ГФ X (1969 год), тогда в фармакопейных статьях приводился состав ЛП и дозировки были рассчитаны на тригидратменадиона натрия бисульфит. Спустя годы были зарегистрированы ЛП, в которых дозировка та же, но приведена из расчета на безводную субстанцию, что не соответствует количеству действующего вещества, утвержденному в ГФ X . На наш взгляд, содержание действующего вещества следует указывать в расчете на тригидрат, как это было принято при включении ЛП в Государственную фармакопею.

✓ *В случае, когда состав приведен по закладке и не соответствует составу готового лекарственного препарата, необходимо уточнение (ссылки, примечание): например, в препарате Азитромицин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций действующее вещество азитромицин находится в форме цитрата, тогда как в разделе «Состав» указан азитромицин дигидрат, но азитромицин дигидрат не растворим в воде и его переводят в растворимую форму в результате взаимодействия с лимонной кислотой. Состав по закладке, таким образом, отличается от состава конечного продукта.*

- ссылки на нормативные документы для вспомогательных веществ должны подтверждаться соответствующими сертификатами качества;
- лекарственные препараты не должны использоваться в качестве вспомогательных веществ.

Фармацевтические субстанции

При подготовке материалов регистрационного досье, касающихся фармацевтической субстанции, следует обратить внимание на то, что:

1. Включение оценки растворимости в растворах кислот и щелочей без указания их концентраций и градаций требует уточнения либо исключения. Обычно эти данные переписываются из монографии Европейской фармакопеи, где речь идет не об уровне требований, а дается информация о свойствах вещества.

2. СО для идентификации и количественного определения фармацевтических субстанций должны быть аттестованы как первичные и эти данные должны быть включены в досье.

3. В методике определения показателя «Тяжелые металлы» при норме не более 0.001% и определении из сульфатной золы 1 г фармацевтической субстанции должен использоваться эталонный раствор 1, а при норме 0,002% – эталонный раствор 2.

4. Заявляемый размер фасовки должен соответствовать нормативным документам на упаковку. Для фармацевтической субстанции Этиловый спирт, 96% производителем была заявлена упаковка по 1250 л в контейнеры из полиэтилена, однако, согласно представленным ТУ, номинальный и предельный объем заполнения емкости контейнеров (до заливного отверстия) составляет 1000 литров и 1055 литров соответственно, то есть физически невозможно залить 1250 л в данный контейнер.

Лекарственные препараты

Ошибки, допускаемые при подготовке НД:

1. Показатель «Однородность дозирования»: в качестве пробы берется не всё содержимое дозы, а ее часть: ½

таблетки, навеска препарата – что методически неверно.

2. Для ЛП, в которых дозировка выражается в единицах активности и предусмотрено соответствующее количественное определение приводят в НД через запятую перечень фармакопейных СО: Американской фармакопеи, Европейской, международный СО, не учитывая, что единицы активности могут не соответствовать друг другу.

Например, в РФ для препарата Лидаза (гиалуронидаза) активность всегда определялась в условных единицах по ГСО лидазы, тогда как в Американской фармакопее – в единицах USP, а в Европейской фармакопее – в международных единицах.

3. Нередко в НД и инструкции по медицинскому применению на препараты в ЛФ растворы для инфузий или внутривенного введения, применяемые при интенсивной терапии и скорой помощи, заявители указывают на возможность образования кристаллов. При образовании кристаллов рекомендуется нагреть препарат до 70°С (или другая t°), а после растворения кристаллов – охладить раствор до 37°С.

Как возможно всё это осуществить, если препарат надо вводить срочно?

В подобных случаях рекомендуем заявителю провести исследование причин образования кристаллов, чтобы исключить возможность их появления (например, изменить условия хранения).

4. Механические включения. Видимые частицы

Указание нормы «практически отсутствуют» неприемлемо, ввиду отсутствия конкретных критериев приемлемости и указания объема выборки.

5. Маркировка и макеты

Много нестыковок и несоответствий в макетах упаковок. Пример: ЛП – линейка, несколько вкусов, на упаковке ЛП с лимонным вкусом в одном месте вкус указан «лимонный», в другом – «малиновый». Запрос неизбежен.

Особо следует сказать о ЛП этилового спирта и препаратах, получаемых с использованием спирта этилового.

Действующие нормативные документы, которые регламентируют способ получения, наименование ЛФ, упаковку, фасовку и пр:

1. Постановление Правительства РФ № 702 от 20.06.2018 г. «О внесении изменений в Положение о лицензировании производства ЛС», которое определяет как отдельный вид работ, составляющих деятельность по производству ЛС: п.5. Производство, хранение и реализация фармацевтической субстанции спирта этилового (этанола).

2. В соответствии с Письмом Департамента госрегулирования обращения ЛС Минздрава России № 20-3/110 от 25.01.2019 г. производители должны исключить из наименования ЛФ указание «для приготовления ЛП» для препаратов спирта этилового в концентрации 95%, 90%, 70% и 40%.

3. В соответствии с Приказом Минздрава России № 538н от 27.07.2016 г. «Об утверждении Перечня наименований ЛФ ЛП для медицинского применения» ЛП «Спирт этиловый» в концентрации 95% должен иметь наименование ЛФ **не раствор для наружного применения, а концентрат для приготовления раствора для наружного применения, так как он не применяется без разбавления.**

4. Проблема с ЛП спирта этилового 90%, который также является концентратом (он не применяется без разведения), но зарегистрирован как раствор для наружного применения, так как обычно регистрируется линейка концентраций: 90%, 70%, 40%.

5. При использовании спирта этилового в качестве вспомогательного вещества следует приводить ссылки на фармакопейную статью ФС.2.1.0036.15 «Спирт этиловый»: это означает, что спирт может быть получен по ГОСТ5962-2013 «Спирт этиловый ректификованный из пищевого сырья», но входной контроль осуществлен на соответствие ФС.

6. ЛП спирта этилового не должны использоваться в качестве ВВ.

7. Постановление правительства РФ от 27 августа 1999 г. № 967 «О производстве и обороте спиртосодержащих ЛС и парфюмерно-косметической продукции» устанавливает, что изготовление и реализация спиртосодержащих ЛС потребителю осуществляется в таре не более 0,1 л, бальзамов и эликсиров – в таре не более 250 мл.

8. Приказ от 7 сентября 2006 г. №2005-Пр/06 для 21 наименования спиртосодержащих ЛП установлен предел фасовки – не более 25 мл.

9. Приказ Минздрава РФ от 8 февраля 2017 г. № 47н для перечисленных в нем настоек, экстрактов и препаратов, полученных с помощью спирта этилового, запрещает производство, продажу и передачу производителям указанных ЛП в таре, объем которой превышает 25мл/50 мл/100 мл.

Изменения

К сожалению, при внесении изменений редко предоставляются утвержденные ранее НД и Изменения, а эксперту они необходимы.

Изменения носят заявительный характер, но при этом заявитель заявляет одно, а по факту вносит изменения самые разные, их не комментируя. Эксперт вынужден проводить не экспертизу, а целое расследование, чтобы разобраться, что к чему.

Все должны уже привыкнуть к тому, что если вносимое изменение затрагивает Спецификацию, она должна быть также приведена, пусть не по всем показателям, а только по изменяемым.

Зачастую не приводится обоснование **всех** вносимых изменений, а иные обоснования вызывают, мягко скажем, недоумение:

Химический синтетический ЛП – предназначен для наружного применения, на упаковке ввели изображение цветка в стиле дымковской росписи. Обоснование: город, в котором производится ЛП, находится недалеко от сло-боды Дымково, где зародился дымковский промысел.

Лекарственный препарат зарегистрирован в лекарственной форме «раствор для местного и наружного применения». Включают в упаковку распылительные насадки, при этом не обосновывают, что на выходе из распылительной насадки получается: облако или струя, так как в первом случае препарат меняет ЛФ и становится спреем, а во втором – остается раствором для местного и наружного применения.

Материалы регистрационного досье:

1. При введении нового производителя фармацевтической субстанции, не включенной в ГРЛС, заявитель должен предоставить материалы в полном объеме: по технологии ее получения с описанием контрольных точек и валидацией процесса производства, спецификацию и аналитические методики контроля качества, данные по валидации методик, по СО, упаковке и упаковочным материалам, исследованию стабильности, результаты анализа серий.

2. Данные по изучению стабильности, включенные в материалы регистрационного досье, должны подтверждать заявленные в НД нормы.

Если в проект нормативной документации включается показатель, который изменяется в процессе хранения (например, «Родственные примеси», «Вода» и др.), необходимо предоставлять данные по изучению стабильности или фактические данные на образцах при выпуске и тех, срок годности которых истекает.

3. **Зачастую для восстановленных ЛП**, *то есть приготовленных растворов, суспензий из лиофилизатов, порошков, концентратов*, **предназначенных для парентерального введения, указывается срок хранения при определенном температурном режиме: например, 24 часа при 2-8 °С и 3 часа при 25°С. Данные по стабильности, подтверждающие стерильность ЛП, соответствие уровня примесей в заявляемых условиях хранения не предоставляются.**

4. Маркировка

Следует оценивать смысловую нагрузку графических изображений на макетах упаковки. Лекарственный препарат «Ацикловир»: на макетах упаковки изображена стая птиц – рисунок является нетематическим, соответственно, просим исключить и/или задаем вопрос заявителю о назначении рисунка.

При получении ответа на запрос нередко возникают следующие проблемы:

1. Ответы не соответствуют сути задаваемых вопросов.

2. Ответы по части замечаний адекватные, но не на все замечания представлены, и это никак не комментируется.

3. Несмотря на имеющиеся в каждом запросе предупреждение: «Экспертное учреждение не рассматривает материалы, не относящиеся к задаваемым вопросам и замечаниям», Заявитель поступает так, как сам считает целесообразным. В ответ на запрос он по своему усмотрению и своей инициативе вносит изменения:

- меняет методы/методики анализа;
- корректирует условия проведения испытаний;
- меняет нормы по показателям качества;
- добавляет производителей фармацевтических субстанций;
- включает дополнительно или меняет производственные площадки.

При этом нередко вносимые изменения не декларируются, а вводятся «по-тихому». Все перечисленные изменения требуют экспертизы качества образцов и если сроки не позволяют сделать очередной запрос с требованием исключения всех нововведений, то мы вынуждены готовить Экспертное заключение о невозможности оценить качество ЛС.

Пример

Запросили сведения по технологии получения, критическим точкам, валидации процесса производства внесенной в состав ЛП фармацевтической субстанции. А в предоставленных материалах получили нового производителя фармацевтической субстанции в составе ЛП – в результате отказ на внесение изменений.

4. Нередко подается Изменение по 2-3 показателям, а после ответа на запрос предоставляется целая НД, в которой обновлены ссылки и прочее, что также рассматривается как предоставление незапрашиваемых материалов.

И в заключение: золотое время для эксперта закончилось в 2013 году, когда у заявителей появилась возможность дополнять, корректировать изначально поданные материалы, так как была запущена процедура «запросов» и «ответов». Настала благоприятная пора для заявителей. Как показывает практика, возможность получения запросов привела к снижению количества отрицательных экспертных заключений, но процесс экспертизы в целом **существенно** удлинился. И на приведенных в данном материале примерах мы попытались показать, что даже просто внимательность и следование нормативным документам, определяющим подготовку регистрационного досье, позволили бы значительно ускорить процедуру экспертизы.

Наполнение регистрационного досье необходимыми документами, сведениями и данными, которые оценивают эксперты при проведении экспертизы качества лекарственных средств (раздел документации административного характера, раздел химической, фармацевтической и биологической документации), определяют:

- Статья 18 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
- Приказы Минздрава России: Приказ № 409н от 12.07.2017 г. «Об утверждении порядка формирования регистрационного досье на лекарственный препарат и требований к документам в его составе, требований к объему информации, предоставляемой в составе регистрационного досье, для отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения и порядка представления документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения в целях его государственной регистрации»; Приказ № 959н от 13.12.2016 г. «Об утверждении изменений, вносимых в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный ЛП для медицинского применения; Приказ № 538н от 27.07.2016 г. «Об утверждении перечня наименований ЛФ ЛП для медицинского применения» и др.), Государственная фармакопея РФ.

Фарминжиниринг в России: тренды, проявившиеся в первой половине 2019 года

27 августа 2019 г.

GMP IV ВСЕРОССИЙСКАЯ GMP-КОНФЕРЕНЦИЯ

О целесообразности и необходимости навести порядок в вопросе соответствия фармпроизводств требованиям надлежащих практик на этапах проектирования, строительства и реконструкции говорили еще в ноябре 2018 г. Тогда на экспертном совете при Минпромторге РФ по развитию фармацевтической промышленности под председательством первого заместителя Министра промышленности и торговли Сергея Цыба была поставлена задача по развитию направления консультирования по вопросам соответствия требованиям надлежащих практик. Это предполагает оказание содействия фармацевтическим компаниям в экспертизе проектной документации и осуществлению мероприятий по сопровождению проектов строительства и реконструкции производственных и лабораторных помещений, а также оценки фармацевтической разработки в части производства и контроля качества лекарственных средств с целью снижения рисков несоответствия проектов лицензионным требованиям, а также требованиям в области

надлежащих практик[1]. Решением этой задачи и занялся «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», с 2015 г. уполномоченный Минпромторгом России на проведение GMP-инспекций.

Как поясняют сотрудники вновь создаваемого проектного подразделения ФБУ «ГИЛС и НП», вопрос регулирования деятельности большого числа проектных бюро и уровень проектов строительства новых и реконструкции существующих участков и цехов во многом обусловлен запросами предприятий фармотрасли.

О чем говорит отрасль?

За последние 2-3 года на рынке инжиниринга произошел, с одной стороны, небывалый рост сервисных компаний, которые от строительства жилых комплексов перешли к строительству фармзаводов с особыми требованиями по классам чистоты, стерильности и исключения контаминации продуктов, а с другой, за этот же период ушли или оказались на грани выживания известные именно на фармрынке и имеющие от его представителей большой кредит доверия проектные бюро, специализирующиеся только на проектировании и строительстве заводов и лабораторных комплексов, выпускающих различные типы лекарственных форм. Эта ситуация подтолкнула руководство производственных фармкомпаний к включению в состав технических специалистов, хотя бы на период строительно-монтажных работ, компетентных профессионалов, оказавшихся на рынке труда, погнавшись за лакомым кусочком «счастливого будущего», которое им рисовали новые инжиниринговые структуры, беззастенчиво переманивая толковых проектировщиков под выигранные тендеры.

Мирон Сергей Борисович, директор по производству, компания «Активный компонент»:

«Ситуация, сложившаяся на рынке инжиниринговых услуг России весьма неоднозначна. При явном дефиците профессиональных квалифицированных специалистов количество компаний, проявляющих активность на этом рынке, достаточно высокое. При этом наряду с известными российскими и зарубежными компаниями, многие годы работающими в этой области, появилось множество маленьких компаний, имеющих в штате несколько человек, пытающихся организовать процесс проектирования и монтажа на аутсорсинге, что в конечном итоге крайне отрицательно сказывается и на качестве, и на сроках. Как правило, в процессе проведения тендеров они жёстко демпингуют, декларируя такие условия, которые добросовестные компании просто не могут предложить. При этом высока вероятность исчезновения компании-победителя с полученными авансовыми платежами, которые крайне трудно вернуть, так как уставной капитал и активы таких компаний обычно ничтожно малы. Многие компании, в том числе и достаточно крупные, работают по принципу финансовой пирамиды, используя деньги, полученные по новому проекту, для завершения работ по предыдущим проектам, что в конечном итоге может привести к банкротству. Эта практика, к сожалению, достаточно часто применяется на российском рынке инжиниринга и не делает его лучше».

Одно время компания, которая сегодня исчезла с рынка, амбициозно зайдя на него и потеснив действовавшие небольшие проектные бюро, подкупала своих заказчиков уникальным предложением, предлагая реализацию проектов на генподряде. Но в таком подходе также имеются свои недостатки, среди которых Сергей Мирон отмечает качество проектирования и выполнение строительно-монтажных работ с максимально возможным удешевлением материалов, комплектующих, инженерного оборудования, стоимости работ и т.д., которые генеральный подрядчик выбирает по принципу наименьшей стоимости, зачастую в ущерб качеству, с целью максимально возможного увеличения своей рентабельности в рамках объёма финансирования, предусмотренного контрактом. *«При этом срыв сроков ввода объекта в эксплуатацию является традиционным результатом практически каждого проекта за весьма редкими исключениями»*, – убежден представитель «Активного компонента».

Даже сами инжиниринговые структуры, основной специализацией которых более 5 лет является фармотрасль, оценивают проекты новых производственных участков как неграмотные, что создает огромные сложности во время пусконаладки и валидации. В таких случаях начало выпуска продукции откладывается на длительный период времени, иногда на годы. Следовательно, фармацевтические предприятия, сделавшие неверный выбор подрядчика, несут колоссальные убытки. *«Инжиниринговым компаниям, имеющим историю в 20-25 лет, приходится реагировать на неблагоприятную ситуацию на рынке, сокращая собственные расходы, привлекая местных российских субподрядчиков взамен более дорогих, но, безусловно, надежных и компетентных европейских,* – констатирует директор Департамента качества компании FAVEA **Зденек Павелек**. *– Иногда из-за этого начинает страдать качество. Поиск разумного баланса между ценой и качеством занимает определенное время»*. Неблагоприятной же ситуация стала в силу того, что *«зачастую единственным «активом» побеждающих на тендерах проектных бюро, практически без опыта реализации проектов для фармзаводов, является Интернет-сайт, содержащий чужие референции и иную недостоверную информацию. Феноменом последних двух лет стал приход в фармацевтическую отрасль общестроительных фирм. Очевидно, что в стране завершились многие масштабные инфраструктурные проекты, связанные с подготовкой и проведением чемпионата мира по футболу. В связи с этим общестроительные фирмы ищут для себя новые заказы там, где они раньше никогда не работали. Ходит шутка о том, что мэр Москвы Собянин удалил из города все торговые палатки, поэтому производители киосков пошли строить чистые помещения»*, – считает эксперт FAVEA.

GEP, квалификация проектов DQ, аккредитация инжиниринговых компаний или саморегулирование?

Тема формирования и развития фармацевтического инжиниринга в России является архиважной и весьма болезненной для практически любого производителя лекарственных средств, ведь проектирование современных фармацевтических предпри-

[1] *Протокол заседания Экспертного совета при Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации по развитию фармацевтической промышленности под председательством первого заместителя Министра промышленности и торговли С.А. Цыба от 14.11.2018 г.*

ятий представляет собой практически постоянный процесс разрешения противоречий между требованиями GMP и требованиями таких государственных контролирующих органов, как МЧС в части пожарной безопасности, Ростехнадзор в части создания опасных производственных объектов и т.д. Как отмечают инженеры-проектировщики, зачастую эти требования носят взаимоисключающий характер. В результате каждый проектировщик решает эти проблемы самостоятельно, используя свою творческую индивидуальность, чтобы каким-либо образом выйти из положения и удовлетворить все заинтересованные стороны. Как следствие, появляются проекты, при проведении DQ которых возникают вопросы со стороны требований GMP, хотя проектировщику иногда просто некуда деться, разрешая неразрешимые противоречия. *«В этом плане создание стандарта GEP может помочь инжиниринговым компаниям и их заказчикам путём разработки стандартных инженерных решений и рекомендаций, удовлетворяющих государственные контролирующие органы, участвующие в этом процессе. Если для производств готовых лекарственных форм эти решения уже более-менее определились, то для производителей фармацевтических субстанций это постоянная проблема, которую каким-либо образом каждый решает самостоятельно. В данном случае стандарт GEP сможет оказать реальную помощь и тем самым облегчить участь инжиниринговых компаний в реализации проектов, в том числе и особой сложности»*, – убежден директор по производству «Активный компонент» **Сергей Мирон**. При этом Сергей Борисович обращает внимание участников рынка на такой немаловажный аспект, как конкретность и детальность стандарта в части технических и технологических проектных решений и рекомендаций по их реализации. Это большая и непростая работа, которая не должна стать очередным, второпях свёрстанным документом, создающим дополнительные проблемы производителям лекарственных средств, а которая обеспечит унификацию инженерных решений фармацевтических предприятий и сможет поднять нашу промышленность на новый уровень, обеспечивающий выход российских компаний на внешние рынки.

Даже сами проектные бюро убеждены, что введение стандарта GEP или аттестация проектных компаний фармацевтической отрасли давно назрела. Правда, в отличие от фармпроизводителей, эти структуры преследуют свою цель – санацию рынка: *«Сегодня в России существуют авторитетные специализированные организации, которые могли бы взять на себя разработку критериев для аттестации проектно-инжиниринговых фирм, поскольку к проектированию фармацевтических производств нельзя допускать случайных исполнителей»*, – убеждены в компании FAVEA.

Директор по обеспечению качества «Фармасинтез» **Валерий Аристов** и технический директор компании **Андрей Рыков**, напротив, считают, что законодательно закрепленный стандарт сейчас преждевременен – необходим зрелый рынок таких услуг, который будет саморегулироваться посредством конкуренции. *«Если такая необходимость все же возникнет, с законодательной инициативой должен выступать консорциум производителей и инжиниринговых компаний. Но уже сейчас может быть полезным разработать и имплементировать систему добровольной аккредитации инжиниринговых компаний на соответствие стандартам GEP»*.

Идею введения обязательной квалификации проектов DQ, выполняемой аккредитованной экспертной организацией, поддерживает и представитель одного из старейших российских заводов АО «Биохимик» **Сергей Богачев**, напоминая нам, что *квалификация проекта* – это процедура, которая проверяет, насколько разработанный проект еще на уровне документации соответствует всем требованиям. Другими словами, квалификация проекта обеспечивает то, чему он соответствует:

- тем спецификациям, которые определены в формулировке ЛС и при проектировании процесса производства;
- требованиям GMP;
- всем законным и регуляторным требованиям, в т.ч. технической безопасности, здоровью персонала и окружающей среды.

Неоднозначно оценивают перспективу введения обязательной квалификации проектов DQ и представители «Фармасинтеза», хотя и считают необходимым появление аккредитованной экспертной организации:

«GMP-регулируемые компании должны быть в состоянии самостоятельно оценить и задокументировать риски при проектировании в соответствии с внутренними процедурами, регламентирующими квалификацию проектов. Если у заказчика все же не хватает ресурсов для надлежащей оценки результата работ, можно использовать возможность передачи таких задач на аутсорсинг.

Стандарты GMP в России были законодательно утверждены относительно недавно, становление процессов обеспечения качества в наших отечественных реалиях будет продолжаться еще не один год. И, как нам кажется, если отдать «в одни руки» сторонней организации квалификацию всех проектов, то это может превратиться в бюрократию. С другой стороны, аккредитованная экспертная организация нужна, это позволит проводить добровольную квалификацию проектов, урегулировать споры между заказчиком и инжиниринговой компанией. Эдакий третейский судья. И сегодня на роль такой организации претендует «ГИЛС и НП», так как пока других игроков с такой компетенцией нет».

Почему в качестве медиатора и компетентной организации и фармзаводы, и проектные бюро предпочитают «ГИЛС и НП»?

Здесь стоит обратиться к истории внедрения стандартов и культуры GMP в российской фарме. До 2015 г., когда Минпромторг России наделил Институт полномочиями на проведение инспектирования иностранных производителей лекарственных средств для медицинского применения, основная деятельность велась в области разработки лекарственных препаратов: кровезаменителей, органотерапевтических препаратов, генно-инженерных инсулинов и т.д. То есть регулятором стало учреждение, сотрудники которого обладают реальным практическим опытом и знают проблемы, с которыми сталкивается любой производитель, не понаслышке. Опыт в области GMP оказался удачным и можно предположить, что с надлежащими инженерными практиками будет также.

Команда высококвалифицированных инженеров с подтвержденным

опытом в проектировании и сопровождении строительства известных фармацевтической отрасли объектов уже активно консультирует предприятия по вопросам соответствия требованиям надлежащих практик и начала разработку технологических концепций на разных этапах жизненного цикла фармацевтического производства как для вновь проектируемых заводов, так и для реконструкции действующих производств.

По словам начальника отдела надлежащих инженерных практик ФБУ «ГИЛС и НП» **Игоря Фальковского**, *«тема добровольной аттестации проектных компаний фармацевтической отрасли обсуждается довольно активно. Насколько введение такой аттестации улучшит ситуацию? В ходе подготовки к реконструкции, капитальному ремонту, строительству нового цеха или завода каждый инвестор, как правило, всегда проводит тендер среди инжиниринговых компаний и проектных бюро. Будет ли инвестор учитывать результат добровольной аттестации? Сомневаюсь. Фактором, определяющим итог тендера будет цена услуг. Цена, но не качество! Именно требование повышения качества проекта следует рассматривать как основной драйвер оздоровления ситуации. Механизм введения в действие этого драйвера не нов, он описан в Приложении N 15 к Правилам надлежащей производственной практики: «Первым элементом проведения валидации новых помещений, систем или оборудования является квалификация проекта. Необходимо показать и документально оформить соответствие проекта требованиям Правил». Придание квалификации проекта статуса обязательного заставит задуматься и инвесторов и проектные бюро о качестве лекарства и безопасности пациента в первую очередь, а об экономии и авансах во вторую».*

А как обстоят дела в мире и что думают независимые эксперты?

Пожалуй, самым авторитетным в плане инжиниринга во всем мире сегодня является Международное общество для фармацевтического инжиниринга – ISPE, вице-президент которого убежден, что опубликованные международные технические стандарты должны стоять во главе угла, обеспечивая эффективное управление. **Томас Циммер** среди факторов успеха отмечает:

- хорошее управление проектами с отлаженными бизнес-процессами, которые позволяют определять требования пользователей и соответствовать нормативным требованиям;
- многофункциональные команды, в которых функции качества включают в себя и контроль, и выпуск;
- контролируемая документация с прослеживаемой историей изменений: кто принимал решение, какое решение, когда и почему именно такое решение принято;
- международные технические стандарты как основа и только один из элементов успеха, хотя и, бесспорно, важный.

Вице-президент по европейским операциям ISPE констатирует, что в большинстве стран власти не хотят вмешиваться в процессы принятия решений по инвестициям, поскольку в перспективе эти же органы власти будут выступать в роли контролеров и проверяющих структур. ■

Равиль Ниязов
Специалист по разработке и регистрации лекарственных препаратов
ООО «Центр научного консультирования»

Елена Гавришина
Специалист по разработке и регистрации лекарственных препаратов
ООО «Центр научного консультирования»

Разрешение на производство лекарств и GMP:

регуляторные системы России и ЕС

26 июня 2019 г.

В России/Евразийском экономическом союзе предпринимаются активные попытки внедрить правила надлежащей производственной практики для лекарственных препаратов, которые получают пациенты в нашей стране. Нельзя не заметить положительные изменения в этой сфере, происходящие в настоящее время и связанные с началом использования европейских правил. Вместе с тем переход к гармонизированным с европейскими правилам нельзя признать полным, поскольку совершенствования требуют не только непосредственные подходы к производству, но и регуляторная система контроля за производством и импортом лекарственных препаратов, являющаяся фундаментом для надлежащего производства и контроля. В этом контексте европейская модель регулирования выглядит наиболее привлекательной, однако для более эффективного использования европейского опыта целесообразно сравнить обе системы – российско-евразийскую и европейскую – и проанализировать различия между ними.

В данной работе представлены результаты GAP-анализа текущей ситуации и освещены потенциальные направления, которые могли бы принести наибольшую пользу основным заинтересованным сторонам: пациентам и медицинским работникам, фармацевтической отрасли и государству.

Маргарита Драницына
Биостатистик
ООО «Центр научного консультирования»

Андрей Васильев
Специалист по разработке и регистрации лекарственных препаратов
ООО «Центр научного консультирования»

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации давно предпринимаются попытки ввести правила надлежащей производственной практики (GMP) лекарственных препаратов для охраны здоровья пациентов, получающих лечение в нашей стране. При этом под GMP понимается часть обеспечения качества, обеспечивающая постоянное соответствие производства, импорта и контроля лекарственных препаратов стандартам качества, соответствующим их целевому назначению [1]. Хотя до недавнего времени попытки внедрения GMP в российской среде были безуспешны, сейчас происходят положительные изменения в этом направлении, благодаря одновременному влиянию сразу нескольких факторов:

- значительной поддержки со стороны экспортеров, которым выгодно внедрение правил GMP, эквивалентных международным;
- активного совершенствования регулирования через механизмы Евразийского экономического союза (ЕАЭС);
- активного информационного обмена с ведущими юрисдикциями и осознанием отставания в этом направлении.

Для полноценного внедрения GMP предстоит еще многое сделать на различных уровнях, однако в данной статье мы хотим осветить регуляторные вопросы, то есть правовые рамки, в которых должна работать система, обеспечивающая соблюдение GMP, поскольку регуляторная система является тем остовом, на котором строятся научные подходы к надлежащему производству лекарственных препаратов и их компонентов. Можно констатировать, что сами по себе научно-технические аспекты GMP (то есть сами требования к производству и контролю) в Российской Федерации во многом соответствуют международным правилам, однако регуляторное оформление и сопровождение этих процессов значительно отстает от мировых практик, что сильно снижает эффективность системы и не позволяет создать (a) прочную основу для стабильной работы отечественных производителей и (b) эффективную систему импорта качественных, безопасных и эффективных лекарственных препаратов для нужд наших пациентов.

В этой связи целесообразно проанализировать зарубежный опыт и сопоставить его с отечественными реалиями, чтобы понять направление и шаги, необходимые для рационального регулирования вопросов производства, импорта и контроля лекарственных препаратов, а также надзора за этими процессами. Практичнее всего, на наш взгляд, провести сравнение с системой Европейского союза (ЕС), не только в связи с географической близостью и тесными связями, но и потому, что Система сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S) за основу своих требований взяла именно научно-регуляторную модель ЕС. Следует обратить особое внимание на тот факт, что поскольку ЕС имеет двухуровневую систему регулирования: общесоюзную и национальную, то помимо общесоюзных норм необходимо рассматривать и национальные нормы, для чего мы будем обращаться к национальному регулированию Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии (СК) в этой сфере. В целом регуляторная система ЕС довольно сложная, а документация, её регламентирующая, объемная и исчисляется сотнями страниц текста, что, однако, компенсируется стройностью и логичностью системы, в которой по силам разобраться любому человеку, если посвятить этому усилия и время.

В связи с ограничением возможного объема для такого формата публикаций в статье мы затронем только общие вопросы, создав основу для последующего более глубокого анализа.

СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В ЕС И РОССИИ

В Евросоюзе существуют две крупные системы регулирования лекарственных препаратов:

- система регулирования вывода лекарств на рынок с целью их продажи неограниченному[1] кругу лиц (регистрация, marketing authorisation – разрешение на продажу) и контроля нахождения на рынке. Цель регулирования – удовлетворение медицинских нужд пациентов. Основной регламентирующий документ – Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета от 6 ноября 2001 г. о кодексе Сообщества о лекарственных препаратах для медицинского применения [2];
- система регулирования экспериментального изучения лекарств на людях (т. е. клинические исследования), до этого не имеющих разрешение на вывод на рынок (незарегистрированные лекарства) или имеющих разрешение для других условий применения, т. е. лекарств с пока недоказанной безопасностью и эффективностью в изучаемых условиях применения. Цель регулирования – безопасная, этичная и научно обоснованная разработка новых лекарств. Основной регламентирующий документ – Директива 2001/20/ЕС, которая в скором времени утратит силу и будет заменена Регламентом (EU) № 536/2014 [3] (по этой причине далее рассмотрение будет вестись, словно такой переход уже произошел).

Первая система регламентирует следующие аспекты нахождения лекарственного препарата на рынке:

- **получение разрешения на продажу** (marketing authorisation);
- **производство и импорт**, в том числе производство и импорт действующих веществ, вспомогательных веществ и промежуточных продуктов производства;
- оптовую реализацию и брокерство (т. е. посреднические услуги при купле-продаже крупных партий лекарств);
- информацию, сопровождающую лекарственный препарат (т. е. сведения, наносимые на упаковку, и сведения, включаемые в листок-вкладыш для потребителя/пациента);
- условия отпуска (например, по рецепту, без рецепта из аптеки, в общей рознице);
- удаленную продажу через интернет;
- рекламирование;
- фармаконадзор;
- государственный выпускающий контроль серий отдельных групп лекарственных препаратов (некорректно называемый в России сертификацией);
- меры государственного контроля и реагирования, включая наказания за нарушение законодательства.

Вторая система регламентирует следующие основные аспекты:

- получение разрешения на проведение клинических исследований (clinical trial authorisation);
- обеспечение безопасности субъектов клинических исследований;
- обеспечение научной достоверности и надежности получаемых в клинических исследованиях данных (обязанности спонсора и исследователя);
- **производство и импорт экспериментальных лекарств**, в том числе обеспечение преемственности свойств испытуемых материалов, изучаемых на разных стадиях клинической разработки. Поскольку в ходе разработки происходит совершенствование как самого препарата, так и процесса его производства, нужно создать условия, которые позволяли бы экстраполировать данные, полученные с помощью предыдущей версии препарата, на усовершенствованный продукт. В противном случае испытания усовершенствованного продукта пришлось бы начинать заново;
- меры государственного контроля и реагирования, включая наказания за нарушение законодательства.

Такой подход к формированию сферы законодательного регулирования является более понятным и достаточно четким, что отличает его от размытой формулировки «обращение лекарственных средств», содержащейся в Федеральном законе от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – ФЗ-61), которая определяет обращение лекарственных средств как *разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств.*

Несмотря на кажущееся сходство в сферах регулирования, следует отметить существенные различия. Так, законодательство ЕС напрямую **не** регламентирует вопросы разработки (оно подходит к ним с точки зрения регулирования объема экспериментальных данных, необходимых для получения разрешения на продажу). Не регулирует оно и доклинические исследования, поскольку на раннем этапе разработки экспериментальное вещество еще нельзя назвать лекарственным; кроме того, гораздо эффективнее регулировать доклинические исследования через систему законодательства о химической безопасности, включив в него косметику, пищевые добавки, медицинские изделия и т. д. Фармацевтическое законодательство ЕС также не регламентирует вопросы *передачи* и применения лекарств. В ФЗ-61 эти процессы, составляющие сущность «обращение лекарственных средств», определены очень нечетко, что может вызывать либо ненужные затруднения, либо игнорирование норм. В частности, при применении лекарств в России практически никто не руководствуется ФЗ-61, а сам закон не содержит сколько-нибудь значимых норм по этому вопросу, т. е. определение обращения лекарственных средств избыточно и не отражает реальные регуляторные процессы.

В ЕС же Директива 2001/83/ЕС (ст. 2) распространяется исключительно на лекарственные препараты:

1. выводимые на рынок с целью их *продажи* **и**
2. получаемые в промышленных масштабах.

Таким образом, требование о необходимости регистрации лекарственного препарата в ЕС распространяется *только* на лекарственные препараты, а) выводимые на рынок и

[1] *Круг можно лишь условно считать неограниченным, поскольку он определяется показаниями к применению и противопоказаниями лекарственного препарата.*

б) производимые в крупном объеме.

Следовательно, законодательство ЕС не регулирует производство лекарств для личных нужд, например получение лекарств народной медицины для лечения банальной простуды, хотя формально они отвечают определению лекарственного препарата (вещество или комбинация веществ, применяемые для лечения…). Тогда как ФЗ-61, следуя букве закона, регулирует эти вопросы, поэтому, к примеру, мёд или малиновое варенье, потребляемые при простуде с лечебной целью, или чеснок, применяемый некоторыми для профилактики ОРВИ, подлежат регистрации на основании ч. 1 ст. 13 ФЗ-61, поскольку «Государственной регистрации подлежат: все лекарственные препараты, впервые подлежащие **вводу в обращение** в Российской Федерации».

Кроме того, принимая во внимание определение обращения лекарственных средств, можно заключить, что даже заготовка малинового варенья на зиму на случай болезни является незаконным деянием, поскольку ст. 13 ФЗ-61 запрещает обращение (включая производство и разработку) незарегистрированных лекарств. Более того, сам запрет обращения до регистрации выглядит довольно нелепо, поскольку обращение – согласно ФЗ-61 – включает и разработку. Тем самым ФЗ-61 запрещает разработку лекарственного препарата до его государственной регистрации.

К сожалению, неосторожное использование слова «обращение» перешло и в фармацевтическое право Евразийского экономического союза (ЕАЭС). В этой связи очевидна необходимость устранения этих противоречий в законодательстве.

Вместе с тем *применение* в ЕС незарегистрированных лекарств на людях регулируется законодательством о клинических исследованиях, регламентирующим проведение экспериментов на людях с целью установления безопасности и эффективности лекарств для человека, включая их производство.

В этой связи важно подчеркнуть, что производство лекарственных препаратов в ЕС регламентируется исключительно в свете либо их выведения на рынок, либо экспериментального изучения в клинических исследованиях, а не с точки зрения производства лекарств вообще (однако экспортируемые лекарства регулируются столь же строго, что и предназначенные для внутреннего рынка).

Что не подпадает под регулирование?

В ЕС ряд категорий лекарственных препаратов, помимо предназначенных для личных нужд, также не подпадают под требование о регистрации и соответственно о необходимости лицензирования производства и соблюдения GMP. Они перечислены в ст. 3(1) Директивы 2001/83/ЕС, это: (1) лекарственные препараты, изготавливаемые в аптеке (магистральные и официальные прописи); (2) промежуточные продукты (полуфабрикаты) для производства лекарственных препаратов, но только если они предназначены для последующей обработки лицензированным производителем; (3) радионуклиды в форме закрытых источников; (4) цельная кровь, плазма и клетки крови человека (кроме плазмы для фракционирования); (5) лекарственный препарат передовой терапии (т. е. генная терапия, клеточная терапия и тканевая инженерия), изготавливаемый на нерутинной основе в соответствии с частными стандартами качества и применяемый в пределах того же государства-члена в стационаре под исключительную профессиональную ответственность медицинского работника в целях исполнения индивидуального медицинского назначения препарата, специально произведенного для отдельного пациента.

Группы (1) и (3) также исключаются из системы регулирования клинических исследований.

Вместе с тем, несмотря на освобождение от необходимости регистрации и тем самым лицензирования производства и соблюдения общеевропейских правил GMP, согласно ст. 3(2) этой же директивы «производство таких препаратов санкционируется уполномоченным органом государства-члена» с предъявлением соответствующих требований к производству и контролю качества в целях защиты интересов пациентов. Многие из этих требований гармонизированы на международном или общеевропейском уровне, как в случае аптечных препаратов (PIC/S PE 010-4) или радиофармацевтических препаратов, производимых в больничных учреждениях для собственных нужд (документы Международного агентства по атомной энергии [МАГАТЭ] и European Association Of Nuclear Medicine [EANM]).

Генные, клеточные и тканевые препараты (группа (5)) имеют более сложное многоуровневое регулирование и будут рассмотрены в отдельной публикации.

Другими словами, несмотря на отсутствие регистрационного контроля производства, исключенные группы все равно не остаются без контроля, хотя его режим мягче.

В Российской Федерации и ЕАЭС вследствие принятия размытых формулировок нередко приходится сталкиваться со сложностями в этой области.

СИСТЕМА РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕС

Итак, производство лекарственных препаратов в ЕС регламентируется в рамках двух систем администрирования: при выводе лекарства на рынок и при экспериментальном изучении незарегистрированного лекарства на людях. Система вывода лекарств на рынок начинает применяться, только если лекарство производится в промышленном масштабе, поскольку в этом случае его применение может представлять опасность для большого числа людей. Лишь в этом случае запускаются строгие регуляторные механизмы охраны здоровья населения. В отличие от системы вывода на рынок в случае клинических исследований регулированию подлежат все лекарственные препараты, независимо от масштаба производства, то есть получать разрешение требуется, даже если лекарства производятся в объеме, не дотягивающем до промышленного. Это оправдано тем, что новые неизученные лекарства могут представлять гораздо больший риск для здоровья, чем изученные зарегистрированные лекарства. Следует также учитывать, что масштаб производства лекарств

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРТИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» — РЕГЛЕК 2019

18–20 ноября 2019
Москва

гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники»

В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ

Пленарное заседание

Секционные заседания

- Практика применения правил и требований ЕАЭС при подаче электронного общего технического документа
- Безопасность лекарственных средств и фармаконадзор
- Требования к регистрационному досье по качеству лекарственных средств
- Вопросы формирования модулей регистрационного досье по доклиническим и клиническим исследованиям
- Проблемные аспекты экспертизы качества лекарственных средств
- Первые результаты регистрации в рамках ЕАЭС
- Информация о лекарственном препарате и ее регулирование в рамках Евразийского экономического союза
- Формирование модуля 2 регистрационного досье на лекарственный препарат: требования и подходы
- Навигация по типам изменений регистрационного досье по правилам ЕАЭС
- Планирование и проведение исследований биоэквивалентности — общий и продукт-специфичный подходы
- Новый порядок ввода лекарственных средств в гражданский оборот
- Пострегистрационный контроль качества лекарственных средств
- Внедрение надлежащих практик в деятельность фармацевтических компаний
- Проведение GMP инспекций по правилам ЕАЭС
- Валидация в процессах обращения лекарственных средств на пространстве Евразийского экономического союза

и др.

Обращаем Ваше внимание, что Оргкомитет конференции оставляет за собой право вносить изменения в программу и состав докладчиков

РегЛек 2019

Дополнительная информация на сайте www.fru.ru и по тел.: (495) 359-06-42, 359-53-38, e-mail: fru@fru.ru

для клинических исследований из соображений разумного расходования ресурсов обычно очень небольшой, по крайней мере на ранних фазах разработки.

Обе системы администрирования направлены на охрану здоровья населения. При этом, поскольку опасность лекарств может исходить от их качества, обе системы регулируют вопросы производства и контроля качества лекарств. В связи с этим на производство лекарственных препаратов *в ЕС* и (1) выводимых на рынок ЕС или (2) для изучения в клинических исследованиях, проводимых в ЕС, необходимо получать разрешение уполномоченных органов. Такое разрешение на производство (manufacturing authorisation) также называют лицензией на производство[2] (manufacturing license).

Сразу отметим: регуляторная система ЕС, регламентирующая производство лекарственных препаратов, распространяется не на всех производителей. Чтобы понять, на кого и почему требование о получении разрешения на производство не распространяется, сначала необходимо рассмотреть определение производства лекарственных препаратов (следовательно, производитель – лицо, производящее лекарственный препарат).

В соответствии с глоссарием руководств по GMP ЕС [4] производство (manufacture) – это *все* операции по приобретению материалов и продукции, собственно производству (production), контролю качества, выпуску, реализации лекарственных препаратов и связанным с ними контролям. Статья 40(2) Директивы 2001/83/ЕС дополнительно устанавливает, что разрешение на производство требуется как при полном, так и при неполном цикле производства, а также для различных процессов фасования, упаковывания и приготовления форм выпуска (последние три процесса собирательно называются компоновкой (assembly)). В свете такого определения медицинские организации, осуществляющие, к примеру, восстановление лиофилизатов или разведение концентратов, и аптечные организации, к примеру, перефасующие фабричные лекарственные препараты, также являются производителями и должны, следуя этой логике, получать разрешение на производство, поскольку любые производственные процессы должны осуществляться в контролируемых условиях для обеспечения/ сохранения качества, безопасности и эффективности лекарств (т. е. в соответствии с GMP).

Однако второй абзац статьи 40(2) Директивы 2001/83/ЕС дополнительно оговаривает, что разрешение не требуется для приготовления, фасования, изменения упаковки или формы выпуска, если указанные процессы осуществляются исключительно в целях розничной торговли фармацевтическими работниками в отпускающих аптеках или медицинскими работниками, имеющими соответствующее разрешение на ведение фармацевтической или медицинской деятельности. Таким образом, с одной стороны, сохраняется правильная интерпретация понятия «производство», но, с другой стороны, из-под требования о лицензировании выводятся субъекты, регулируемые другими отраслями законодательства (аптечного и медицинского). В некоторых случаях процессы компоновки требуют выдачи лицензии на производство, но в упрощенном порядке. Кроме того, в соответствии со ст. 40(3) Директивы 2001/83/ЕС в случае импортируемых лекарств требуется эквивалентное разрешение (лицензирование импорта). Разрешение требуется и в случае лекарственных препаратов, предназначенных исключительно для экспорта из ЕС.

В нашей же стране такое разделение и исключение в ФЗ-61 не содержится, хотя определение производства схоже с европейским, поэтому выходит, что отечественные медицинские учреждения нарушают закон, осуществляя отдельные стадии производства лекарственных препаратов без получения разрешения (лицензии) на производство. Таким образом, очевидно, что эта область также требует упорядочивания, в том числе за счет более понятного регламентирования работы медицинских учреждений и аптек с этой точки зрения.

Национальные законодательства государств — членов ЕС также регламентируют импорт и разрешение производства лекарственных препаратов для удовлетворения особых нужд, если требуемые лекарства не зарегистрированы и не производятся в них. В этом случае возможно несколько вариантов:

(1) уполномоченные органы разрешают импорт незарегистрированных лекарственных препаратов из стран, не входящих в ЕС. Как правило, это единичные разрешения. Для этого потребуется лицензия на импорт, но она выдается в упрощенном порядке. Эти случаи обычно касаются лекарств для удовлетворения особых нужд пациентов (например, особая лекарственная форма при некоторых формах детской эпилепсии) при условии, что медицинский работник в инициативном порядке запрашивает о приобретении такого препарата;

(2) производственные аптеки изготавливают требуемые лекарства на основании фармакопейных спецификаций или прописи медицинского работника. В этом случае лицензия на производство и GMP не требуются, но такая аптека должна выполнять соответствующие стандарты аптечного производства. Так могут изготавливаться некоторые орфанные препараты при условии доступности активных фармацевтических ингредиентов и наличия у аптеки соответствующих производственных возможностей;

(3) если требуемый лекарственный препарат одобрен в другом государстве-члене ЕС, то возможен либо (3a) однократный ввоз, в этом случае требуется лицензия на реализацию, либо, если требуются постоянные поставки, возможна (3b) упрощенная регистрация без экспертизы (т. н. регистрация по статье 126a). Отличие процедуры регистрации по статье 126a от обычной регистрации в том, что регистрацию по статье 126a инициирует уполномоченный орган для удовлетворения нужд здоровья населения, если держатель регистрации в другой стране решил не регистрировать препарат в стране, в которой инициируется регистрация по статье 126a.

[2] *Разрешение – общеевропейский термин, лицензирование – британский.*

ПРИНЦИПЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА И ИМПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕС

Как мы уже отмечали, законодательство ЕС в области регулирования производства и импорта лекарственных препаратов достаточно сложное и объясняется как комплексным характером проблем, которое оно призвано решать, так и сложным политическим устройством ЕС.

Зарегистрированные лекарственные препараты

Система регулирования производства и импорта зарегистрированных лекарственных препаратов в ЕС имеет двухуровневый характер: союзные органы (Европейский парламент, Совет Евросоюза) принимают общеобязательные нормативно-правовые акты (директивы Европарламента и Совета), содержащие *общие принципы* регулирования. Общие принципы регулирования детализированы на национальном уровне для индивидуального учета административно-правовой системы каждого государства – члена ЕС. Кроме того, Еврокомиссия, будучи союзным органом исполнительной власти, наделена правом принимать технические нормативно-правовые акты (директивы Еврокомиссии) для развития положений правоустанавливающих директив.

Общие принципы регулирования производства и импорта зарегистрированных лекарств сформулированы в Директиве 2001/83/ЕС (титул IV «Производство и импорт»), являющейся правоустанавливающим документом, принятым Европарламентом и Советом.

Такими принципами являются:

- необходимость получения разрешения на производство и импорт лекарственных препаратов (лицензирование), выводимых на рынок ЕС (ст. 40) [с учетом соответствующих исключений, см. выше].

Разрешение требуется как при полном, так и неполном цикле производства, т. е. даже если предприятие/лаборатория выполняет только одну из стадий производства, например проводит внутрипроизводственные или выпускающие испытания.

Требования к лицензированию производства в ЕС гораздо шире, не ограничиваясь одним лишь соответствием GMP, и предусматривают детальное описание всей производственной инфраструктуры, выполняемых процессов, производимой продукции, а также роли ключевых работников, отвечающих за производство и контроль, включая, к примеру, лиц, отвечающих за клеточные культуры (а не только постановку на учет уполномоченного лица);

- соответствие принципам и руководствам по GMP лекарственных препаратов.

Соответствие GMP при производстве лекарственных препаратов является одним из **обязательных условий** как лицензирования локальных производителей, так и лицензирования импортеров (импортер обязан доказать властям ЕС, что производство лекарственных препаратов в третьей стране осуществляется в соответствии с GMP).

Принципы и руководства по GMP лекарственных препаратов приняты в виде отдельной технической Директивы Комиссии (2003/94/ЕС)[3] [1]. На основе этой технической директивы принята система руководств по GMP ЕС, призванная интерпретировать установленные законом принципы GMP [5]. Эта система руководств легла в основу Приказа Минпромторга № 916 от 2013 г. «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», однако в нашем законодательстве отсутствуют регуляторные нормы, содержащиеся в самой Директиве 2003/94/ЕС, которые должны были бы стать правовым фундаментом для внедрения научных требований приказа;

- производство (как полное, так и неполное), импорт, экспорт и реализация действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) должны соответствовать GMP и GDP действующих веществ; производство вспомогательных веществ должно соответствовать GMP вспомогательных веществ. В производстве лекарственных препаратов допускается использовать только такие действующие и вспомогательные вещества.

Правовые положения, регламентирующие эти аспекты, включая меры, принимаемые уполномоченными органами страны-экспортера, сформулированы в отдельных нормативно-правовых актах ЕС и также отсутствуют в России (научные требования к производству действующих веществ содержатся в вышеупомянутом приказе Минпромторга);

- производители, импортеры и дистрибьюторы действующих веществ подлежат постановке на учет в государствах – членах ЕС, в которых они ведут свою деятельность (т. е. сами предприятия, а не их продукция).

Тем самым достигается охват всех стадий производства лекарственных препаратов, начиная с их исходных материалов (т. е. действующих и вспомогательных веществ). Данная мера, позволяющая регуляторам увидеть всех участников цепи поставок, гораздо практичнее и позволяет лучше контролировать качество и не допускать фальсификацию действующих веществ, нежели отечественная процедура внесения действующего вещества в реестр (ст. 34 ФЗ-61), которая ни в коей мере не может обеспечить качество действующего вещества, поскольку оно оторвано от лекарственного препарата.

Более того, европейское законодательство предполагает постановку на учет брокеров лекарственных препаратов, то есть лиц, занимающихся куплей-продажей лекарственных препаратов без физического контакта с ними.

Все эти меры (вместе с контролем дистрибьюторов, не рассматриваемым здесь) в совокупности позволяют взять под контроль всю цепь поставок от исходных материалов действующих и вспомогательных веществ до аптеки или медицинского учреждения, либо другого заведения, где может вестись работа с лекарствами (например, школы, тюрьмы и т. д.);

- производитель/импортер лекарственных препаратов должен иметь уполномоченное лицо (интересно отметить, что в европейском документе лицо является не уполномоченным (authorised), а квалифицированным (qualified), поскольку должно иметь

[3] *С вступлением в силу Регламента (EU) № 536/2014 о клинических исследованиях лекарственных препаратов утратит силу и будет заменена эквивалентной обновленной Директивой Комиссии (EU) 2017/1572.*

установленную директивой квалификацию).

Уполномоченное лицо обязано убедиться не только в успешности выпускающих испытаний, предусмотренных спецификацией, но и полноте и правильности выполнения всех остальных производственных и контрольных процедур, согласованных во время регистрации.

Вместе с тем, как указано выше, уполномоченные лица не единственные работники производителя, к которым предъявляются индивидуальные требования в законодательстве ЕС в области контроля производства и импорта лекарств;

- в случае импортируемых лекарств каждая промышленная серия должна подвергаться на территории ЕС полному качественному анализу, количественному анализу по меньшей мере всех действующих веществ, а также всем остальным испытаниям и проверкам, необходимым для обеспечения качества лекарственных препаратов в соответствии с требованиями регистрации.

Из этого следует, что в ЕС должна располагаться соответствующая аналитическая лаборатория импортера, которая должна иметь соответствующее разрешение на производство (лицензию) и уполномоченное лицо. Поскольку такое уполномоченное лицо импортера проживает в ЕС, оно несет юридическую ответственность по законам ЕС, что сильно повышает уверенность в качестве импортируемых лекарств и создает основу для одинакового регулирования как отечественных производителей, так и импортеров. Такие проверки не нужны только при наличии соответствующего соглашения между ЕС и третьими странами (сейчас это США, Австралия, Канада, Швейцария, Израиль и Япония).

Все эти принципы регулирования, содержащиеся в Директиве 2001/83/ЕС, развиты в соответствующих вышеназванных общесоюзных нормативно-правовых актах, а также процессуально урегулированы и подробнее разъяснены в национальных нормах каждого государства – члена ЕС. В СК это Регламенты о лекарствах для медицинского применения от 2012 г. [6]. Производству и импорту посвящены часть 3, схемы 3, 4, 6, 7, 7А и 9 (занимают в общей сложности около 120 страниц). Каждое требование/обязанность имеет подробные указания по ее выполнению, а также соответствующую ответственность за неисполнение, что упрощает правоприменение и дисциплинирует участников системы.

Исследуемые лекарственные препараты

Система регулирования производства и импорта лекарственных препаратов, изучаемых в клинических исследованиях в ЕС, также имеет двухуровневый характер. Однако в отличие от зарегистрированных лекарственных препаратов, регулирование клинических исследований на уровне ЕС вскоре будет происходить с помощью регламентов (regulations), а не директив. Регламенты имеют прямое действие в государствах – членах ЕС и не требуют создания дополнительных процедур в рамках национального законодательства, то есть все научные и административные требования будут изложены в общесоюзном законодательстве.

Общие принципы регулирования производства и импорта исследуемых лекарств сформулированы в Регламенте (EU) № 536/2014 (глава IX «Производство и импорт исследуемых лекарственных препаратов и вспомогательных лекарственных препаратов»), являющимся правоустанавливающим документом, принятым Европарламентом и Советом.

Такими принципами являются:

- необходимость получения разрешения на производство и импорт лекарственных препаратов (лицензирование), исследуемых в клинических исследованиях, проводимых в ЕС [с учетом соответствующих исключений, см. выше];
- производитель/импортер лекарственных препаратов должен иметь уполномоченное лицо;
- соответствие принципам и руководствам по GMP исследуемых лекарственных препаратов;
- импортируемые исследуемые лекарственные препараты должны производиться с применением стандартов качества, по меньшей мере эквивалентных правилам GMP ЕС.

Как видно, общие принципы регулирования производства и импорта в рамках системы регулирования клинических исследований в целом схожи с таковыми для зарегистрированных лекарственных препаратов, однако учитываются некоторые особенности того, что исследуемые лекарственные препараты не зарегистрированы.

СИТУАЦИЯ В РОССИИ И ЕАЭС И ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

В России правовые положения, регулирующие производство и импорт лекарственных препаратов, содержатся лишь в небольшом числе документов и относительно менее развиты, не детализированы и не систематизированы по сравнению с обширными нормами в ЕС, что не позволяет охватить все многообразие возникающих ситуаций, а также требует постоянного внесения изменений в ФЗ-61, нежели издания подзаконных актов. По нашим оценкам, в ЕС регуляторных норм о производстве и импорте лекарственных препаратов примерно в 10–15 раз больше, чем в России.

В рамках законодательства ЕАЭС мы испытываем аналогичные сложности, поскольку несмотря на детальность самих требований к GMP, регуляторные вопросы производства и импорта в документах ЕАЭС практически не освещаются, а вопросы лицензирования производства вообще не входят сферу применения. Большим минусом правил ЕАЭС в области регулирования производства является необоснованно слабый контроль импортёров, регулирование которых низведено до уровня регулирования дистрибьюторов, являющееся гораздо более мягким, чем контроль производителей из ЕАЭС. При этом как никогда остро стоят проблемы адекватного контроля лекарств, поступающих из стран высокого риска, например, Индии и Китая [7]. Наличие уполномоченного лица по фармаконадзору в ЕАЭС не компенсирует отсутствие уполномоченного лица, отвечающего за выпуск серий, поскольку первое не отвечает за качество продукции, тем самым здоровье населения подвергается неконтролируемым рискам применения некачественных лекарств, поступающих из стран высокого риска.

Россия/ЕАЭС – в целях защиты интересов своих пациентов и обеспечения лекарственной безопасности, поддержки экспортеров и добросовестных игроков на внутреннем

рынке, а также контроля импортеров из стран высокого риска – в основу требований, предъявляемых к GMP, взяли руководство GMP ЕС (EU GMP Guide). Эту абсолютно правильную и разумную меру, можно было бы значительно усилить, открыто задекларировав такой подход (и заодно устранив некоторые несостыковки, связанные с погрешностями в переводе), поскольку в этом случае мы бы сделали первый шаг в сторону признания Евросоюзом факта, что наши правила эквивалентны их правилам, а это движение в сторону облегчения импортно-экспортного режима (не только с самим ЕС, но и третьими странами). Поступив так, мы не будем единственными, поскольку Израиль в свое время просто скопировал систему правил ЕС, даже не перестраивая ее, что в результате способствовало стремительному заключению двустороннего соглашения с ЕС.

Однако пока приходится констатировать, что уровень гармонизации ограничен только самими GMP, но не регуляторной инфраструктурой. Это объясняется тем, что модель не перенесена в достаточном объеме, в частности, в нашу правовую систему пока не перешли важные принципы и элементы регулирования, описываемые выше. По этой причине важно охарактеризовать существующие на сегодняшний день пробелы, требующие устранения для введения прозрачного и рационального контроля этого аспекта производства и импорта лекарств. Это позволит до конца осмыслить соответствующие риски и последствия отсутствия системности регулирования для потребителей и отрасли, а также принимать информированные решения в дальнейшем.

Важно также понять, что кажущаяся сложность европейской системы не является каким-то намеренным усложнением жизни для фармацевтических производителей и импортеров. Её требования вполне логичны и *de facto* являются вынужденной мерой для регулирования столь сложной области общественной жизни, как производство и контроль качества лекарств во всем их многообразии, комплексности цепей поставок, международных отношений, масштабов производств, новых технологий, новых угроз и рисков и т. д. Это подтверждается, в частности, тем, что в США, Японии и многих других странах системы регулирования производства и импорта не менее сложны и многогранны, чем в ЕС. Более того, чем детальнее регулирование (при условии, что его принципы объективно заданы, рациональны, оправданы и отвечают на сегодняшние вызовы), тем легче учесть интересы разных категорий производителей, уравновесив их при этом с интересами потребителей и медицинского сообщества.

Системные шаги в сторону укрепления отечественной регуляторной системы будут способствовать скорейшему вступлению страны в PIC/S, а также международному признанию российской/евразийской системы регулирования производства лекарств, что будет служить дополнительной поддержкой для экспортеров, а также выступать гарантией и защитой прав пациентов.

Наконец, вместе с совершенствованием системы контроля и надзора в области производства и импорта лекарственных препаратов целесообразно отказаться от ряда устаревших и контрпродуктивных мер в области регулирования лекарств, т. е. прибегнуть к регуляторной гильотине. В числе прочего, на наш взгляд, целесообразно полностью отказаться от нормативной документации (НД) в пользу спецификаций и других разделов модуля 3, гармонизировать государственную фармакопею с европейской, отказаться от внесения действующих веществ/фармацевтических субстанций в реестр, отказаться от предрегистрационной лабораторной оценки качества образцов лекарственных препаратов в пользу пострегистрационного надзора, модернизировать подходы к методам контроля (пресловутая проблема аномальной токсичности), в т. ч. отказаться от навязывания устаревших, используемых исходя из технических возможностей испытательного центра экспертного учреждения методик, которые становятся впоследствии причиной отказов и критических замечаний при проведении инспекции. Важно устранить перекосы в области выпускающего посерийного контроля качества некоторых лекарств («сертификация»), сосредоточившись на вакцинах и препаратах плазмы, перестать требовать проведения доклинических исследований для воспроизведенных препаратов и т.д. Во всем мире это уже давно не делают или делают по-другому из-за невозможности с их помощью обеспечить качество лекарств для пациентов. ■

ЛИТЕРАТУРА

1. ***European Commission.*** *Commission Directive (EU) 2017/1572 of 15 September 2017 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use. EUR-Lex. [Online] 2017. [Cited: 8 July 2019.] https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1562546557518&uri=CELEX:32017L1572*
2. ***European Parliament and of the Council.*** *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. EUR-Lex. [Online] 2001. [Cited: July 8, 2019.] https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1562546994596&uri=CELEX:02001L0083-20190128*
3. *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. EUR-Lex. [Online] 2014. [Cited: July 8, 2019.] https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1562547133438&uri=CELEX:02014R0536-20140527*
4. ***European Commission.*** *Glossary. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. [Online] [Cited: 2 July 2019.] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf*
5. *Introduction to Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. The rules governing medicinal products in the European Union - EudraLex. [Online] 2011. [Cited: 27 07 2019.] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf*
6. *The UK Government. The Human Medicines Regulations 2012. legislation.gov.uk. [Online] 2012. [Cited: July 8, 2019.] http://www.legislation.gov.uk/uksi/2012/1916/contents*
7. *Eban, Katherine. Bottle of Lies: The Inside Story of the Generic Drug Boom. s.l. : Ecco, 2019.*

ПЛОЩАДКА ОТКРЫТЫХ КОММУНИКАЦИЙ

OPENBIO

22-25 ОКТЯБРЯ 2019

OPEN BIO

Площадка открытых коммуникаций OpenBio – комплекс мероприятий, посвященных коммерциализации идей и развитию бизнеса в сфере наук о жизни:

- ФОРУМ ДЛЯ БИЗНЕСА, НАУКИ, ВЛАСТИ И ИНФРАСТРУКТУРЫ
- НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОЛОГОВ, ВИРУСОЛОГОВ, БИОТЕХНОЛОГОВ, БИОФИЗИКОВ
- ВЫСТАВКА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ
- НАУКА БЕЗ ГРАНИЦ: ДЕТСКИЙ ФОРУМ, ART SCIENCE, ЭСТЕТИКА МИКРОМИРА

Официальный сайт площадки:
www.openbio.ru

Площадка открытых комуникаций OpenBio - это открытые диалоги бизнеса, науки, инфраструктуры и власти.
Место проведения: Наукоград Кольцово, Новосибирская область
Эл. почта: openbio@openbio.ru
Тел.: +7 (383) 306-19-17
Организатор: АНО «Инновационный центр Кольцово»

Порядок выпуска

серий лекарственных продуктов в соответствии с требованиями Евросоюза

Андрей Мешковский
Доцент Кафедры промышленной фармации ПМГМУ им. И.М. Сеченова

26 июня 2019 г.

Как известно, отечественные Правила GMP [1] являются адаптированным переводом Руководства по GMP Евросоюза [2], версии 2011-2012 гг. Порядок выпуска серий готовых лекарственных препаратов (продуктов по международной терминологии) определяется Приложением № 16 к Приказу. Текст приказа не пересматривался с момента его издания. Между тем европейские нормативы непрерывно обновляются. Приложение № 16 к Руководству ЕС по GMP, впервые сформулированное в 2001 г., пересматривалось дважды: в 2013 и в 2015 гг. Действующая версия Приложения, вступившая в силу в 2016 г., существенным образом отличается от предыдущих. Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС [3], которые должны в ближайшее время заменить Приказ № 916, основаны на том же нормативе ЕС. Они были утверждены в 2016 и опубликованы в 2017 гг., в связи с чем также нуждаются в обновлении.

С учётом этого начат пересмотр указанных выше русскоязычных нормативов. В российском фармсекторе в настоящее время существуют четыре документа, касающиеся порядка выпуска серий: опубликованные приложения № 16 к Приказу 916 и к Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС, а также проект пересмотренного евразийского норматива и проект ГОСТа Р 52249–2019, содержащий в т.ч. приложение о выпуске серий. Экспертами формулируются и обсуждаются замечания и предложения к упомянутым проектам.

В рассматриваемых проектах и в комментариях к ним встречаются не вполне точные, а иногда и ошибочные переводы ключевых терминов Руководства по GMP Евросоюза. Это ведёт к искажённой интерпретации европейских Правил и требований в сфере GMP. Сказанное относится и к порядку выпуска серий лекарственных препаратов. Представляется очевидным, что во многих случаях такие ошибки возникают по причине повторения неверных переводов в опубликованных текстах: в Приказе 916 и в Правилах GMP ЕАЭС.

Приведенные ниже соображения, как представляется, могли бы содействовать лучшему пониманию требований ЕС в данной сфере в интересах улучшения нормативной и регуляторной деятельности, совершенствования работы предприятий отрасли и соответствующих программ подготовки кадров. Работа отечественных предприятий в соответствии с правилами GMP ЕС без их искажений необходима, в частности, для повышения их экспортного потенциала, предусмотренного стратегическими программами развития отрасли.

О ПЕРЕВОДЕ НЕКОТОРЫХ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ТЕРМИНОВ

В первой, основной части Руководства по GMP Евросоюза рассматриваются требования к производству *готовых лекарственных препаратов промышленного производства* ***(medicinal products)***. Тот же термин используется в названии самого руководства. Из этого следует, что положения первой части необязательно должны распространяться на производство активных фармацевтических субстанций, требования к которым изложены во второй части руководства. Подобный вывод касается, в частности, Приложения № 16. Согласно правилам GMP ЕС серии АФС могут выпускаться без участия Уполномоченного лица (УЛ) решением отдела (службы) качества. Иначе говоря, в этом случае используется подход, принятый в США для выпуска любой фармацевтической продукции. Как известно, тот же подход практиковался в СССР, а также в России до введения правил GMP.

В текстах российских Правил GMP и соответствующих документов ЕАЭС термин *medicinal products* переводится чаще всего как *лекарственные средства*. Сказанное касается заглавия руководства и названия его первой части. Между тем в соответствии с Законом об обращении лекарственных средств [4] и терминологической частью Приказа 916 этот термин распространяется как на препараты, так и на АФС. В результате смысл названия части I Правил GMP РФ и ЕАЭС при переводе оказался искажённым. Нормативы РФ и ЕАЭС дают основания трактовать их таким образом, что содержание первой части распространяется на все остальные разделы руководства, в т.ч. на производство субстанций. Это означает, в частности, что серии АФС должны выпускаться Уполномоченным лицом.

Таким образом, ошибочный перевод термина *medicinal products* привёл к искажённому толкованию важного положения Европейских правил GMP. Необходимо подчеркнуть, что это не результат чьего-то осознанного решения ужесточить Европейские правила (против чего можно было бы особенно не возражать), но следствие ошибочного перевода ключевого термина. Перенеся чужие правила на свою территорию, мы исказили их, сами не понимая этого.

Правильным переводом термина *medicinal products*, позволяющим избежать этой и других ошибок в интерпретации европейских правил GMP, было бы словосочетание *«лекарственный (фармацевтический) продукт»*. Однако это выражение не признано ни российским законодательством [4], ни экспертами Евразийской экономической комиссии, несмотря на его широчайшее использование в мировой практике.

При правильном понимании и переводе оригинального текста заголовок первой части правил GMP должен был бы иметь следующий вид: «ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА (ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОДУКТОВ)».

Важным для рассматриваемой темы является термин ***batch release***, а также его синонимы: market release, release for sale and supply. В глобальном фармацевтическом секторе слово release имеет специфическое значение: изменение статуса объекта в целях его дальнейшего использования. При этом подразумевается, что до изменения объект находился в статусе, препятствующем его свободному использованию по назначению. Изменение статуса происходит после проверки объекта (его осмотра и/или испытания) с положительным результатом, произведённой в целях установления соответствия спецификации и пригодности для использования.

Такими объектами могут быть:

- различные материалы, например, исходные или упаковочные, полупродукты, нерасфасованные препараты, реактивы, стандартные образцы для анализа и т.п.;
- единицы технологического оборудования, контрольно-измерительные аппараты;
- инженерные системы, помещения.

Термин batch release применяется в этом же смысле изменения статуса объекта с уточнением о том, что он относится только к готовым лекарственным препаратам и означает возможность их передачи потребителям, т.е. пациентам. По существу, речь идёт о разрешении использовать объект.

В этой связи следует уточнить, что словосочетания batch release, market release и release for sale используются применительно не только к продаже медикаментов, но и к их безвозмездной отгрузке. Последняя имеет место в отношении исследуемых препаратов, а также, в отдельных случаях, может относиться к зарегистрированным препаратам, поставляемым в рамках гуманитарной помощи.

В русскоязычных документах по GMP *release* обычно переводится как *ввод в гражданский оборот*. Пример: п. 16 Приказа 916, подпункт ж) (vii). Смысл этого выражения не вполне ясен. Чуть выше в этом же разделе приказа: пункт 9 (1.4), подпункт п) (xv) говорится о вводе в гражданский оборот и разрешении на выпуск. Отсюда может возникнуть вопрос: в чём разница между вводом в гражданский оборот и разрешением на выпуск?

Немногим лучше перевод в Правилах GMP ЕАЭС: *ввод в обращение*. Нельзя также считать удачной формулировку, используемую в соответствующем пункте проекта ГОСТ Р: *реализация лекарственных средств до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск*. Необходимо уточнить, что в мировой практике Уполномоченное лицо не выдаёт какие-либо документы под названием «разрешение на выпуск». Таким разрешением служит запись о сертификации в реестре (см. ниже).

Исходя из этого термин batch release следовало бы переводить как разрешение на отгрузку серии препарата для продажи или бесплатного распределения.

Термин ***certification*** можно считать одним из ключевых в рамках руководств по GMP Евросоюза, ВОЗ и PIC/S. В особенности это относится к приложениям о выпуске серий, где данный термин применяется в тесной связи с термином ***batch release***. По этой причине правильный перевод данного термина особенно необходим для адекватной интерпретации признанных на международном уровне требований GMP.

Проще всего было бы перевести *certification* как *сертификацию* с учётом распространённости этого термина, в том числе и в фармотрасли. При желании вместо этого можно использовать его аналоги или их производные – *удостоверение, удостоверить*. Эти формулировки использованы в основном тексте Приказа 916 МПТ и правил GMP ЕАЭС (раздел Фармацевтическая система качества, подраздел xv), в проекте РОСТа Р 52249-2019.

Однако в других случаях в тех же документах термин *certification* переводится иначе. В качестве примера можно сослаться на раздел IV Общие требования (4) приложения № 16 к Приказу 916. В этой части текста *certification* неоднократно переводится как *подтверждение*. При этом английское слово *confirmation*, означающее подтверждение, переводится как *заключение*. Кроме того, в этом же разделе документа слово подтверждение используется в другом смысле: для перевода английского agreement, означающего соглашение. Приведенные примеры дают основание говорить о полной путанице в трактовке перечисленных терминов.

Практически те же ошибки повторены в правилах GMP ЕАЭС. При этом следует уточнить, что евразийский норматив был опубликован после появления действующей версии приложения № 16 к правилам GMP ЕС, что давало возможность выправить допущенные ранее ошибки.

В некоторых версиях обновлённого приложения № 16 к правилам GMP ЕАЭС термин *«сертификация»* определяется как документ, выданный производителем лекарственного средства по результатам полного качественного и количественного анализа всех действующих веществ и иных соответствующих ингредиентов гарантирующий, что качество лекарственного средства соответствует требованиям регистрационного досье и правилам надлежащей производственной практики. Эту трактовку можно прокомментировать следующим образом. Во-первых, как отмечено выше, данное понятие относится только к готовым лекарственным препаратам, но не к лекарственным средствам. Во-вторых, представляется очевидным, что сертификация это процесс, а не документ.

В проекте ГОСТ Р 52249-2019, Приложение № 16 термин *certification* переводится в одних случаях как *удостоверение*, что представляется обоснованным, в других – как *подтверждение оценки соответствия* или просто *подтверждение*. С таким переводом трудно согласиться, поскольку в этом же документе слово подтверждение используется также для перевода английского confirmation.

Попутно можно отметить, что в этом же приложении встречается словосочетание «держатель регистрационного досье», не имеющее реального смысла. Очевидно, имеется в виду держатель регистрационного удостоверения (РУ).

Едва ли имеет смысл приводить другие ошибки в переводе ключевых терминов для рассматриваемого раздела Правил GMP. Представляется, что приведенные примеры говорят о сохраняющемся недостаточном понимании существа европейских требований GMP составителями русскоязычных нормативов в данной сфере.

Дополнительно остановимся на одной часто встречающейся ошибке. Как отмечено выше, в опубликованных документах и в проектах обновлённых нормативов термины *certification* и *confirmation* нередко переводятся одним словом *подтверждение*. В этой связи необходимо учитывать, что важным элементом действующей версии (2015-2016 гг.) Приложения № 16 к Правилам GMP Евросоюза [2] является чёткое разделение двух разных видов оценки соответствия серий Уполномоченным лицом: *подтверждение* (confirmation) и *сертификация* (certification). На это указывает наличие двух дополнений к Приложению, содержащих шаблоны заполняемых форм: одно для подтверждения частичного производства и второе для сертификата серии.

Следует также отметить, что в текущей версии европейских правил GMP помимо термина «*Уполномоченное лицо*» встречаются термин «*сертифицирующее Уполномоченное лицо*». В этом контексте «Уполномоченным лицом» считается сотрудник предприятия, осуществляющий лишь подтверждение соответствия отдельных операций установленным требованиям, но не сертифицирующий готовую серию конкретного препарата. В отдельных случаях специалист может по тем или иным причинам вообще не участвовать в оценке конкретной серии, оставаясь при этом в статусе Уполномоченного лица. С учётом этого переводить два разных действия: подтверждение (confirmation) соответствия частичного производства и сертификация или удостоверение (certification) готовой серии одним термином (любым) – достаточно грубая ошибка.

О ПОРЯДКЕ ВЫПУСКА СЕРИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОДУКТОВ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ ЕВРОСОЮЗА

С учётом изложенного представляется целесообразным уточнить общие подходы к порядку выпуска серий лекарственных продуктов в соответствии с требованиями Евросоюза на основе анализа нормативно-правовой базы с использованием материалов Европейской академии соответствия (ECA) и некоторых других образовательных программ, направленных на разъяснение правил GMP [5].

Раздел «Общие принципы» Приложения № 16 к Руководству ЕС по GMP начинается с важного положения о разделении ответственности между держателем РУ на лекарственный препарат и его производителем – держателем лицензии на производство. Согласно этому положению общая ответственность за свойства и действие препарата: его безопасность, качество и эффективность на протяжении всего жизненного цикла лежит на держателе РУ. Однако УЛ производственной площадки отвечает за то, что каждая индивидуальная серия препарата произведена и проконтролирована в соответствии с законодательством государства-члена ЕС, в котором осуществляется сертификация серии, а также в соответствии с требованиями РУ и правил GMP.

Можно предположить, что напоминание об этом включено в этот, так же как и в ряд других документов ЕС по рассматриваемой тематике, в связи с тем, что у многих работников европейского фармсектора нет достаточно ясного понимания роли держателя РУ в деле контроля за соблюдением правил GMP. Официальные указания и требования на этот счёт имеются в отдельных отраслевых нормативах, однако они разрознены и нуждаются в разъяснениях. По этой причине, как отмечают специалисты, на многих предприятиях отрасли в Европе не налажены должные взаимоотношения между держателями РУ и производственным персоналом. Такое положение вызывает озабоченность регуляторов, в связи с чем готовятся разъяснения по данному вопросу.

Этой проблеме посвящён специальный документ Европейского агентства по медикаментам (EMA) [5]. До появления официальных разъяснений работникам производственных площадок, имеющих контрактные отношения с держателями РУ, рекомендуется внимательно изучить существующие требования о разделении ответственности между сторонами соглашений.

Сертификация серий является важным элементом действующей в странах ЕС системы обеспечения качества, эффективности и безопасности готовых лекарственных препаратов. Эта процедура предусмотрена основополагающими правовыми актами фармацевтического законодательства Евросоюза. В первую очередь речь идёт о Директиве 2001/83/ЕС [6] с последующими изменениями и дополнениями.

Сертификацию осуществляет УЛ путём занесения соответствующей записи в специальный журнал, реестр или иную базу данных. Такая запись документирует положительный результат всех контрольных операций в отношении серии с позиции её качества. Она удостоверяет соответствие серии всем условиям сертификации, перечисленным в разделах 1.6 и 1.7 Приложения 16 к Руководству по GMP Евросоюза. Эти условия изложены очень подробно: их перечень включает свыше 20 позиций. Однако для краткости процедура сертификации обычно определяется как удостоверение соответствия серии правилам GMP и требованиям регистрационного досье или документации на клинические исследования.

В практическом плане сертификация серии в виде записи в реестре означает, прежде всего, разрешение переместить товар из зоны карантина в складскую зону, предназначенную для хранения подлежащей отгрузке готовой продукции. Вместе с тем данная запись служит основой возможных расследований в случаях выявления дефектов качества в выпущенных в оборот препаратах. Запись в реестре – документ внутреннего пользования. Формат такой записи не определён нормативными документами.

В связи с тем, что все УЛ в

Евросоюзе функционируют в рамках единого фармацевтического законодательства и пакета отраслевых нормативов, сертификация серии препарата, выполненная одним УЛ, признаётся всеми УЛ во всех других странах Союза. По этой причине подобная серия не нуждается в повторной сертификации при пересечении национальных границ в пределах ЕС. Благодаря этому реализуется принцип единого союзного рынка (single market) в фармсекторе. Однако, признание не распространяется на УЛ, занятых на производствах, расположенных в третьих странах. Соответственно сертифицирующее УЛ не может опираться на подтверждение других УЛ, если они заняты на производствах, расположенных за пределами Союза. Этот момент отмечен ниже, в разделе о сертификации импорта.

ПРОЦЕДУРА ВЫПУСКА СЕРИЙ В ОБРАЩЕНИЕ

Этапы процедуры выпуска серий лекарственных продуктов в обращение, перечисленные в Приложении № 16 к Руководству ЕС по GMP, могут быть детализированы следующим образом.

Первый этап: обзор досье на серию с целью установить, что все технологические и контрольные операции, включая испытание образцов готового препарата, выполнены и документированы надлежащим образом. При этом должно быть подтверждено, в частности, что:

- Досье на серию и аналитический паспорт подписаны надлежащим образом.
- Условия производства и результаты внутрипроизводственного контроля приняты во внимание.
- Проверка производственной и контрольной документации в отношении серии подтверждает соответствие препарата спецификациям, включая окончательную упаковку.
- Уполномоченное лицо убеждено в том, что зарегистрированный препарат соответствует требованиям регистрационного досье, или исследуемый препарат отвечает положениям документации на разрешение клинических испытаний.

Уполномоченное лицо может поручить обзор досье на серию другому специалисту под свою ответственность. Такой специалист должен иметь подготовку, приближающуюся по уровню к подготовке УЛ.

Второй этап: сертификация серии, выполняемая сертифицирующим Уполномоченным лицом в форме внесения записи в специальный реестр, журнал или иную базу данных. Запись о сертификации серий в реестре должна содержать название препарата, № серии, дату, подпись УЛ. Записи должны вноситься в хронологическом порядке, иметь сплошную нумерацию и сохраняться в соответствии с национальным законодательством, но не менее 5 лет. В соответствии с практикой ряда стран, если серия в последующий период отзывается с рынка, запись об этом вносится в этот же реестр, журнал и т.п.

Сертификация серии осуществляется в соответствии с утверждённой процедурой (СОП). Желательно, чтобы УЛ само разработало процедуру или принимало бы участие в её разработке. Как минимум УЛ должно одобрить эту процедуру.

Сертификация рассматривается как производственная операция. Она должна выполняться на той площадке, на которой серия была выработана. Если в производстве серии участвовало несколько площадок, сертифицирующее УЛ должно находиться на последней из них. Производственная площадка (площадки) и Уполномоченное лицо (Уполномоченные лица) должны быть указаны в лицензии на производство и в регистрационном удостоверении на данный препарат.

Если на площадке имеется только одно УЛ, и оно временно отсутствует на рабочем месте, готовые серии не могут быть сертифицированы и выпущены до его возвращения. При наличии нескольких УЛ, между ними распределяются сферы ответственности по конкретным препаратам, либо по лекформам, либо по этапам производства, например: прессование таблеток, первичная упаковка, вторичная упаковка, маркировка. В этом случае возможна замена временно отсутствующего УЛ другим УЛ, однако в лицензионных и регистрационных документах должно быть указано: кто из УЛ является основным в части сертификации и кто – резервным.

В случаях замены должны соблюдаться и другие требования правил GMP Евросоюза: наличие у УЛ детальных и постоянно обновляемых знаний о выпускаемых продуктах и используемых процессах. УЛ должно не только обладать необходимыми знаниями, но также обязано непрерывно их обновлять. Это касается как общих разделов программы подготовки УЛ (законодательство и нормы, промышленная фармация, системы качества) так и специфических знаний, касающихся производства и контроля выпускаемой продукции. Для обновления знаний по первому разделу используются формы внешнего обучения (курсы, семинары, конференции и т.п.). По второму направлению необходимо участие УЛ в деятельности предприятия по валидации, самоинспектированию, аудиту поставщиков и контрактных организаций, в составлении обзоров по качеству, в выявлении причин брака и претензий, в управлении изменениями, отклонениями и т.п.

УЛ может сертифицировать серию готового препарата или подтвердить соответствие частичного производства при наличии неожиданных отклонений от производственных процессов или методов анализа, описанных в регистрационном досье. При этом предварительно УЛ должно убедиться, в т.ч. путём дополнительных испытаний, в том, что отклонение не повлияло на соответствие своим спецификациям исходных и упаковочных материалов и готового препарата, а также в том, что не пострадала стабильность готового препарата. Выявленное отклонение должно повлечь за собой работы по поиску и устранению корневой причины (root cause). Это положение заменяет документ Европейского агентства по медикаментам (EMA, в прошлом EMEA) о возможности УЛ сертифицировать под свою ответственность серии готовых препаратов с незначительными отклонениями от требований регистрационных досье или правил GMP [7].

Для упорядочения лекарственного оборота оформляется сертификат серии (batch certificate) – товаросопроводительный документ, передающийся второй (или третьей, в случае контрактного производства) стороне как подтверждение факта её сертификации Уполномоченным лицом предприятия-производителя в соот-

ветствии с установленными требованиями. Иначе говоря, сертификат серии является вторичным документом, производным от записи о сертификации. Сертификат серии не может заменить запись в журнале, реестре и т.п.

Формат сертификата был унифицирован сравнительно недавно: в 2015 г. (приведен в действующей версии Приложения № 16 к правилам GMP ЕС 2015 г. в виде дополнения № 2). Сертификат серии может быть оформлен непосредственно перед её отгрузкой заказчику. В сертификате серии указывается страна назначения товара (если она находится в пределах ЕС). Это означает, что на данном этапе уже известен адресат товара. В момент сертификации получатель может не быть определён.

Третий этап: меняется статус серии. Сертифицированная серия перемещается силами работников склада из карантина в зону хранения продукции, подлежащей отгрузке. Соответственно на предприятии должна существовать документированная процедура своевременного оповещения персонала складской зоны о каждом факте сертификации очередной серии готового лекарственного продукта и порядка перемещения серии после её сертификации. После этого серия уже не находится в сфере ответственности УЛ, однако УЛ должно убедиться в существовании подобной письменной процедуры.

Сказанное особенно важно в тех случаях, когда УЛ и склад находятся на разных площадках. В такой ситуации порядок перемещения серии в зону хранения коммерческой продукции должен быть отражён в соглашении, договоре или контракте между сторонами с чётким определением ответственности за действия по передаче информации о сертификации серии и по её перемещению.

После перемещения серии зарегистрированного препарата она может быть отгружена работниками склада без дополнительных разрешений. В отношении исследуемых препаратов необходимо второе разрешение спонсора КИ на передачу серии (или её части) соответствующей клинической базе.

ДЕЛЕГИРОВАНИЕ УПОЛНОМОЧЕННЫМ ЛИЦОМ СВОИХ ПОЛНОМОЧИЙ

Как отмечено выше, законченная производством серия лекарственного препарата может быть сертифицирована УЛ лишь при соблюдении ряда условий (т.н. условий сертификации), перечень которых приведен в пунктах 3.7.1-3.7.21 Приложения № 16 к

Руководству по GMP ЕС. Помимо соблюдения правил GMP и требований регдосье при выполнении всех производственных и контрольных операций, речь идёт о контроле за поставками исходных материалов и готовой продукции, о проведении самоинспекций и аудитов, о валидации процессов, об оценке изменений и т.п.

В принципе ответственность за гарантирование соблюдения этих условий несет УЛ. Однако, в отличие от основной функции – сертификации серий, УЛ может передать ответственность за исполнение этих функций другим исполнителям внутри компании в рамках принятой фармацевтической системы качества (ФСК) или внешним организациям (третьей стороне) по контракту. Под третьей стороной в данном случае понимаются организации, не указанные в производственной лицензии, в рамках которой осуществляется сертификация серий.

Подобная передача функций допускается лишь при соблюдении ряда условий, важнейшими из которых являются:

- наличие у персонала достаточной подготовки;
- использование ФСК;
- гарантирование постоянной надёжности ФСК.

При передаче функций обе стороны: передающая и принимающая должны чётко представлять себе объём передаваемых задач. В документах, определяющих порядок передачи, должны быть указаны конкретные принимающие специалисты или сторонние структуры, а также передаваемые им функции. Необходимо также соблюдать требования к аутсорсингу, изложенные в гл. 7 Первой части Руководства по GMP ЕС: предварительная квалификация принимающей стороны, её утверждение, договорные обязательства, обмен информацией об изменениях и периодическая проверка удовлетворительного функционирования (реквалификация).

Если эти разделы ФСК не описаны достаточно подробно или не полностью отвечают сертификационным требованиям или же они не полностью интегрированы в общую ФСК предприятия и лишь поверхностно увязаны с её отдельными элементами, целесообразно проработать их дополнительно и документировать более детально.

УЛ импортёра должно владеть детальными знаниями об особенностях производства и контроля качества сертифицируемых препаратов, а также о системе качества производителя несмотря на то, что находится на расстоянии, иногда значительном, от процесса производства

Наиболее критическими в этой связи представляются взаимоотношения между предприятием-производителем и его партнёрами – внешними организациями третьей стороны, в особенности со сторонними складскими помещениями и с фирмами, предоставляющими услуги в части хранения товаров, логистики, транспорта и маркетинга.

СЕРТИФИКАЦИЯ ИМПОРТА

Сертификация серий, ввозимых на территорию стран Евросоюза, имеет свои особенности. Прежде всего, необходимо уточнить, что в пределах обсуждаемой ситуации импортом считается ввоз товаров, в данном случае лекредств, из третьих стран, т.е. государств – не членов ЕС. Этот термин не относится к перемещению товаров через национальные границы страны Союза; такие операции классифицируются как поставки.

В ЕС не допускается прямой, классический импорт фармпрепаратов, при котором через границу перемещается товар с подтверждённым соответствием. Вместо этого ввозимые из третьих стран готовые лекарственные средства рассматриваются как «незавершёнка», вне зависимости от степени контроля, которому они подверглись в стране производства. В их отношении выпускающий контроль и сертификация должны производиться на месте импортёром.

Эти действия рассматриваются как часть производства, а потому импортёр обязан иметь лицензию на импорт, аналогичную производственной лицензии: manufacturing and import authorisation (MIA). Важнейшим условием получения такой лицензии является наличие в штате предприятия-импортёра по крайней мере одного Уполномоченного лица, в функции которого входит сертификация и выпуск серий препаратов в оборот. Такое УЛ должно владеть детальными знаниями об особенностях производства и контроля качества сертифицируемых препаратов, а также о системе качества производителя.

Между ЕС и рядом третьих стран заключены соглашения о взаимном признании оценки соответствия фармацевтической продукции установленным требованиям. В настоящее время подобные соглашения действуют со Швейцарией, Австралией, Канадой, Новой Зеландией, Японией и Израилем. В текущем году ожидается подписание аналогичного соглашения с США. При наличии подобного соглашения лекредства, поступающие из страны, приравниваются в части контроля импорта к товарам, обращающимся внутри Союза. Следует уточнить, что содержание таких соглашений не полностью унифицировано: имеются различия в части категорий препаратов, охватываемых соглашениями (препараты крови, исследуемые лекредства и др.).

Выше отмечалось, что серия, сертифицированная Уполномоченным лицом в одной стране Евросоюза, не подлежит обязательной сертификации при перемещении в другие страны. Следует уточнить, что принцип свободного перемещения сертифицированной серии через национальные границы действует до тех пор, пока серия остаётся в пределах Союза. В

случае её вывоза в третью страну и последующего реэкспорта на территорию ЕС она должна быть повторно сертифицирована в полном соответствии с установленным порядком.

Ряд ограничений затрудняет выполнение своих функций УЛ импортёра. Как отмечено выше, в случае импорта сертифицирующее УЛ не может полагаться на подтверждение других УЛ, работающих вне ЕС. Оно также не может передоверять свои обязанности другим сотрудникам предприятия. С учётом растущей глобализации фармацевтических операций: производства, контроля, поставок исходных материалов и распределения готовой продукции – работа УЛ импортёра всё более усложняется.

Указанные затруднения в оценке серий частично компенсируются обязательным выпускающим контролем качества образцов импортируемых препаратов для подтверждения соответствия требованиям регистрационного досье. Такой контроль, предшествующий сертификации и выпуску серий, также должен выполняться на территории ЕС. Ответственность за организацию и проведение выпускающего контроля возлагается на Уполномоченное лицо организации-импортёра. Как уже отмечено, требования посерийного контроля и сертификации в стране импорта не применяются в случае наличия соглашения между страной-экспортёром и Евросоюзом о взаимном признании результатов оценки соответствия.

Как отмечено выше, УЛ импортёра должно владеть детальными знаниями об особенностях производства и контроля качества сертифицируемых препаратов, а также о системе качества производителя несмотря на то, что находится на расстоянии, иногда значительном, от процесса производства. Подобные знания УЛ получает путём проведения аудитов соответствующих производственных площадок. Аудиты могут выполняться самим УЛ, другими сотрудниками предприятия-импортёра, например, ответственными за производство и контроль качества. Допускается проведение аудитов сторонними аудиторскими компаниями в порядке аутсорсинга. В последнем случае необходимо оформление контракта между заказчиком и исполнителем в соответствии с детально сформулированными правилами.

Одним из источников необходимых УЛ знаний являются регистрационные досье сертифицируемых препаратов. УЛ предприятия-импортёра должно иметь доступ к соответствующим разделам регдосье импортируемых препаратов: общему обзору по качеству Модуля 2 и Модулю 3 Общего технического документа. В этих документах должны быть отражены не только особенности технологии и анализа ЛС, но и общая стратегия контроля, избранная для того или иного препарата на этапе его разработки.

В публикациях зарубежных специалистов отмечалось, что в нормативной базе Евросоюза порядок сертификации УЛ импортируемых препаратов изложен недостаточно ясно и последовательно. В частности, согласно основополагающему правовому акту: Директиве 2001/83/ЕС [6] в отношении препаратов, произведенных в третьих странах, УЛ должно удостоверить, что каждая серия препарата прошла полный лабораторный контроль качества. Отсюда можно заключить, что этим и ограничиваются обязанности УЛ в части контроля импорта. Однако в действующей версии Приложения № 16 к Руководству по GMP ЕС указано, что в этой части обязанности УЛ точно такие же, как и в отношении препаратов, произведенных на территории стран Союза. Имеется в виду удостоверение того, что производство и контроль соответствовали правилам GMP и регдосье, а также того, что соблюдены все иные относящиеся к делу законы и требования. Под правилами GMP в данном случае понимаются стандарты, эквивалентные Руководству ЕС.

С учётом этой ситуации в рамках ЕС разрабатывается специальное приложение № 21 к Руководству по GMP ЕС в отношении применения требований GMP к импортёрам лекарственных препаратов. ■

ЛИТЕРАТУРА

1. *Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». http://www.vgnki.ru/assets/files/normativy/916.pdf*
2. *EudraLex Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en*
3. *ПРАВИЛА надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. В кн. Нормативные правовые акты в сфере обращения лекарственных средств в рмках Евразийского экономического союза. Том 1. М. 2017.*
4. *Федеральный закон от 12.04. 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/*
5. *Rainer Gnibl. EU-Compliant Batch Release of Medicinal Products. How to Meet the GMP-Requirements of Annex 16 EU GMP Guide. 2018 Maas & Peither AG-GMP Publishing. Germany.*
6. *Concept paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders. EMA/582064/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-good-manufacturing-practice-marketing-authorisation-holders_en.pdf*
7. *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. https://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf*
8. *Doc. Ref. EMEA/INS/GMP/227075/2008Rev. 1 London, 6 January 2009.*

Актуальные вопросы правоприменения положений законодательства о приостановлении применения лекарственных препаратов на основе данных о несоответствии требованиям правил GMP

5 сентября 2019 г.

АНАЛИЗ ПРАВОВОЙ ОСНОВЫ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральным законом №429-ФЗ от 22.12.2014 в законодательство Российской Федерации введены положения об обязательном проведении инспектирования всех производителей лекарственных средств на соответствие требованиям надлежащей производственной практики с 1 января 2016 года.

В июне 2018 года вступили в силу положения Федерального закона №140-ФЗ от 04.06.2018 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», совершенствующие процедуру регистрации лекарственных препаратов и позволяющие обеспечивать параллельное проведение инспектирования производства на соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP) с регистрацией лекарственных препаратов, что безусловно явилось позитивным шагом, направленным на оптимизацию администрирования регуляторных процедур, сокращение их сроков и синхронизацию, и в целом – на обеспечение скорейшего доступа пациентов к необходимой лекарственной терапии в Российской Федерации.

Одновременно с положениями, оптимизирующими регуляторные процедуры, были введены нормы дополнительной ответственности производителей лекарственных препаратов за обеспечение надлежащего производственного процесса, направленные на предупреждение риска обращения недоброкачественной продукции на рынке, предоставляющей угрозу жизни и здоровья граждан, что является важной и необходимой мерой защиты общественного здоровья.

С этой целью статья 65 Федерального закона №61-ФЗ была дополнена положениями о возможности приостановления Министерством здравоохранения применения лекарственного препарата в установленном им порядке при представлении ему Министерством торговли и промышленности России сведений о несоответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики в соответствии со следующими основаниями:

- состав и (или) технология производства лекарственного препарата для медицинского применения (с описанием стадий производства) отличаются от заявленных в регистрационном досье;
- лекарственный препарат для медицинского применения произведен на производственной площадке, не указанной в регистрационном досье;
- у производителя лекарственных средств отсутствуют документы, подтверждающие соответствие качества лекарственного препарата для медицинского применения, вводимого в гражданский оборот, требованиям, установленным при его государственной регистрации;
- производителем лекарственных средств в согласованный с соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти срок не устранены нарушения требований правил надлежащей производственной практики и (или) лицензионных требований, которые были выявлены в ходе проведения инспектирования производителя лекарственных средств или осуществления лицензионного контроля в сфере производства лекарственных средств и привели или могут привести к производству лекарственных препаратов для медицинского применения, причинивших или способных причинить вред жизни или здоровью граждан.

При этом законом «подчеркивается», что вопрос о приостановлении применения лекарственного препарата рассматривается в случаях, когда указанные основания, выявленные в ходе проведения инспектирования произ-

Елена Попова
кандидат медицинских наук, старший директор по регуляторным вопросам и политике в области здравоохранения, AIPM

водителя лекарственных средств, **привели или могут привести к производству лекарственных препаратов для медицинского применения, причинивших или способных причинить вред жизни или здоровью граждан**, то есть, на основании выявленных критических несоответствий при инспектировании производителя лекарственных средств.

В соответствии с Приказом Минпромторга России от 04.02.2016 N 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики» **критические несоответствия** – это нарушение (несоответствие) требований Правил надлежащей производственной практики или требований регистрационного досье на лекарственное средство для медицинского применения, которые привели или могут привести к производству некачественного лекарственного средства для медицинского применения, которое причинило или может причинить вред здоровью или жизни человека.

В соответствии со статей 4 Федерального закона №61-ФЗ, **качество лекарственного средства** – это соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо, в случае её отсутствия, нормативной документации или нормативного документа.

Таким образом, федеральным законодательством были определены 3 ключевых условия принятия решений о приостановлении лекарственного препарата, которые должны работать в совокупности при принятии уполномоченным федеральным органом исполнительной власти решения о приостановлении применения лекарственного препарата:

1) критичность выявленных несоответствий, т.е. их влияние на жизнь и здоровье граждан;

2) конкретизированные наиболее важные основания для рассмотрения такого решения;

3) Министерством здравоохранения должен был быть установлен порядок принятия таких решений.

В целях установления последнего Минздравом России был разработан приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №777н от 14 ноября 2018 г. «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения» (далее – Приказ, Порядок) по реализации данного функционала.

В соответствии с данным Приказом, в течение 3 рабочих дней ответственный исполнитель Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения готовит приказ Минздрава России о приостановлении применения лекарственного препарата на основании представления Минпромторгом России информации о торговом наименовании лекарственного препарата, его МНН, лекарственной форме, дозировке, номере регистрационного удостоверения, адресе и наименовании производственной площадки, основании для приостановления применения лекарственного средства.

Проведение дополнительной экспертизы и рассмотрения поступивших материалов по существу Приказом не предусмотрено. Также Приказ не содержит нормы федерального законодательства о критичности замечаний, чем необоснованно расширяет толкование его норм. Кроме того, он не содержит целый ряд важных положений, регулирующих процедуру приостановления применения лекарственного препарата, таких как: конкретный срок, на

который приостанавливается применение лекарственного препарата, механизм возобновления применения лекарственного препарата, процедуру информирования субъектов обращения лекарственных средств о необходимых мероприятиях по минимизации рисков обращения продукции, включая пациентов, сотрудников аптечных и лечебных учреждений при появлении информации о приостановлении применения лекарственного препарата, необходимость выработки специалистами здравоохранения рекомендаций пациентам, принимающим лекарственный препарат, по его замене и аналогам и т.д. Приказ также не содержит механизм обжалования приостановления применения держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата до принятия решения о приостановлении, то есть на этапе размещения уведомления.

9 августа 2019 года Министерством здравоохранения были опубликованы приказы №623–631 (***https://grls.rosminzdrav.ru/Forum.aspx?idForum=25***) о приостановлении применения девяти лекарственных препаратов для медицинского применения на основании писем Министерства промышленности и торговли, которыми были представлены сведения о несоответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики и (или) о нарушении лицензионных требований. Согласно тексту данных приказов, применение лекарственных препаратов приостанавливалось до предоставления сведений о возможности возобновления применения лекарственного препарата. 28 августа 2019 года Министерством здравоохранения были опубликованы приказы № 693 – № 696 о возобновлении применения четырех, из указанных выше, ранее приостановленных девяти лекарственных препаратов для медицинского применения на основании письма Министерства промышленности и торговли (***https://grls.rosminzdrav.ru/ForumTopic.aspx?idTopic=11026***).

Вопросы приостановления применения лекарственных препаратов, безусловно, относятся к категории чрезвычайной важности с точки зрения защиты здоровья населения и выработки комплекса мер по минимизации рисков для общественного здравоохранения. При этом подобные решения, принимаемые органом здравоохранения должны быть соизмеримы с уровнем риска, связанного с причинами, являющимися основаниями для принятия такого решения. Обычно в странах с развитой регуляторной системой такие серьезные решения принимаются на основе процедуры комплексной оценки данных рисков для системы здравоохранения, включая оценку рисков дефектуры лекарственных препаратов при принятии того или иного решения для системы здравоохранения страны и пациентов.

Подобный подход используется Министерством здравоохранения в Приказе в отношении получения информации об эффективности и безопасности лекарственного препарата путем проведения дополнительной экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата с вовлечением профильного экспертного учреждения в лице ФГБУ «НЦЭСМП» и данных Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, но не предусмотрен для сведений по итогам инспектирования производства лекарственных средств.

Согласно общепринятой международной регуляторной практике, решение о приостановлении применения лекарственного препарата принимается регуляторным органом в области здравоохранения, обладающим соответствующими компетенциями и полными данными по установлению причинно-следственной связи между выявленными несоответствиями на производстве и их способностью причинить вред жизни или здоровью граждан в рамках кросс-функционального комплексного рассмотрения данных на основе риск-ориентированной модели, а также возможностями проведения экспертной оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата.

ОПЫТ ЕВРОПЕЙСКОГО СОЮЗА ПРИ ПРИНЯТИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ РЕШЕНИЙ

Рассмотрим опыт Европейского союза (далее – ЕС) по регулированию мер, направленных на минимизацию рисков при предполагаемых дефектах качества лекарственных средств и в случаях критического несоблюдения GMP, требующих скоординированных мер для защиты здоровья людей на примере руководящих документов Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA/572454/2014 Rev 17 Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information). Этот опыт интересен как для российской регуляторной системы, так и для права Евразийского экономического союза (далее – ЕАЭС), поскольку в связи с началом регистрационных процедур по правилам ЕАЭС решения по приостановлению применения лекарственных препаратов будут иметь последствия не только для национального здравоохранения, но и для других рынков государств-членов ЕАЭС, где данный препарат будет зарегистрирован по процедуре ЕАЭС. Руководящие документы ЕС содержат положения и рекомендации не только для национальных регуляторных органов ЕС, но и регламентируют комплекс аналогичных мероприятий для совместных инспекционных и регистрационных процедур.

Согласно законодательству ЕС, каждый государственный компетентный орган стран ЕС должен иметь внутреннюю процедуру для рассмотрения отчетов об инспектировании производства лекарственных средств и подготовки заключений о несоблюдении требований надлежащей производственной практики, а также специальную процедуру оценки риска службой инспектирования несоответствий надлежащей производственной практики, и общего риска для качества обращаемой на рынке продукции, рекомендаций в отношении применения необходимых мер по предотвращению рисков обращения такой продукции.

В рамках оценки риска инспекторатом оценивается как степень несоответствия, так и возможность его урегулирования производителем без принятия регуляторных действий со стороны уполномоченного органа.

Внутренняя процедура уполномоченного органа государства члена ЕС должна учитывать необходимость взаимодействия и сотрудничества с другими департаментами в соответствующих органах (например, департаменты по контролю и надзору за обращаемой продукцией, регистрации и оценке регистрационных данных, проведению клинических исследований, оценке безопасности и др.), с международными партнерами, при необходимости, и с сотрудниками правоохранительных органов или государственными исполнительными органами в случае фальсификации продукции.

В случае, если в отчете об инспектировании производства делается вывод о том, что инспектируемое производство не соответствует надлежащей производственной практике, инспекторат должен подготовить заявление о несоблюдении надлежащей практики и оценку риска производимой продукции для здоровья и жизни населения, рассматривая влияние результатов инспекции на лекарственные препараты, которые в данное время находятся в обращении на рынке. При этом заключение по оценке риска должно прилагаться к заявлению о несоблюдении требований надлежащей производственной практики.

Согласно процедурам ЕС в рамках оценки риска необходимо оценить критические и существенные несоответствия надлежащей производственной практики и общий риск для качества и поставки лекарственных средств, а также дать рекомендации в отношении необходимых и приемлемых мер по предупреждению рисков.

Эти меры могут включать:

1) отзыв серии (партии), выпущенной на рынок;

2) запрет на поставку лекарственных препаратов;

3) административные меры в отношении приостановлении лицензии на производство или регистрационного удостоверения или сертификатов соответствия Европейской фармакопеи, при необходимости.

Оценка риска критичности несоответствий должна иметь следующую структуру и быть зафиксирована в отдельном документе:

a) Введение. Справочная информация о проведенной инспекции и производителе.

b) Основные зафиксированные результаты проверки, которые могут привести к выдаче заключения о несоблюдении надлежащей практики производства лекарственных средств.

c) Оценка основных результатов инспекции по соответствующим лекарственным препаратам и оценка уместности применения рисков ретроспективно с даты решения о несоблюдении правил GMP или ранее.

d) Рекомендации государственного компетентного органа по временным первичным неотложным мерам и окончательным контрольным мерам, соизмеримым с выявленными рисками. Любые рекомендации в отношении регистрационного удостоверения должны быть четко мотивированы и соразмерны уровню риска.

e) Если была проведена проверка производителя фармацевтической субстанции, следует рассмотреть возможность влияния несоответствия на любую другую фармсубстанцию, производимую на той же производственной площадке, и на любой сертификат соответствия Европейской фармакопеи.

f) Последствия для поставки лекарственных средств, основанные на информации, имеющейся в распоряжении службы инспектирования.

Любое решение о прекращении обращения фармацевтической продукции, в том числе и по причинам дефекта качества, должно быть четко мотивированным и учитывать принцип пропорциональности риска. Начальная профессиональная оценка уполномоченным органом при получении информации о подозреваемой продукции с дефектами качества должна основываться при этом на следующих факторах:

1) риск для здоровья отдельных людей, в случае, если предполагаемый дефект производства является реальным (должны оцениваться риск по отношению к уязвимым пациентам, а также обычным людям, риск неполучения надлежащего лекарственного препарата, риск некорректной дозировки (должен быть учтён терапевтический индекс), долгосрочный, а также непосредственный риск (например, если укомплектованный контейнер, в котором поставляется средство, имеет дефекты, то соответствующий риск будет кумулятивным: риску будут подвержены люди, работающие с таким некачественным лекарственным средством, в связи с негативным воздействием находящихся в них остаточных веществ));

2) вероятность того, что выявленное несоответствие является реальным и присутствует в поставляемом производителем или импортёром лекарственном средстве (например, если такой недостаток не является клиническим и вызван иной причиной, или если он возник в процессе комплектации);

3) риск искажения результатов анализа в рамках государственных программ по контролю за определёнными вирусными заболеваниями, возникающий в результате дефекта качества вакцин (перекрёстная вирусная контаминация) и др.

Последующая профессиональная оценка риска, связанного с лекарственным средством, перед принятием решения о прекращении обращения продукции и её отзыве с рынка, должна включать в себя обсуждение и рассмотрение с производителем или импортёром соответствующих вопросов, а именно:

- любых отчётов, которые могут быть связаны с указанными вопросами;
- характера поставки соответствующей партии (серии) продукции (например, по конкретным медицинским учреждениям или широкомасштабную поставку оптовым компаниям);
- дат первой и последней поставки в товаропроводящую цепочку;
- оставшиеся количества произведенной продукции;
- вероятность того, что последующие произведенные серии лекарственного средства будут иметь такие же несоответствия.

В случае рассмотрения возможности отзыва серии лекарственного средства, крайне важно рассмотреть следующие вопросы:

- вероятность возникновения нехватки на рынке лекарственного средства;
- наличие замещающей продукции или аналогов;
- клинический эффект перебоев в поставках лекарственного препарата.

В руководстве ЕС подчеркивается, что отсутствие поставок лекарственного препарата на рынок в виде регуляторной меры может иметь более серьёзные негативные последствия для здравоохранения, чем использование продукции с предполагаемыми недостатками. Именно поэтому выработка регуляторного решения о принимаемых мерах производится в ЕС после комплексного рассмотрения всей необходимой информации.

В зависимости от государственных процедур могут быть приняты следующие регуляторные решения:

1) решение о регистрации лекарственного препарата без контроля исполнения (без последующих действий);

2) дальнейшее расследование;

3) помещение оставшихся у производителя запасов

лекарственного средства в карантин, а также помещение в карантин или отзыв продукции у оптовых поставщиков в ходе проведения оценки качества лекарственного препарата или в целях предотвращения дальнейшей дистрибуции, даже в случае, если полномасштабный отзыв продукции не требуется;

4) принятие мер по надлежащей практике производства лекарственных средств с целью предотвращения повторения проблем;

5) оповещение всех заинтересованных медицинских учреждений о необходимости использования лекарственного препарата с осторожностью;

6) оповещение конкретных медицинских учреждений и специалистов (например, конкретных больниц, поликлиник, стоматологических клиник) об отзыве серии продукции;

7) оповещение всех медицинских учреждений и специалистов об отзыве серии продукции;

8) оповещение об отзыве серии продукции через средства массовой информации;

9) публикация соответствующей информации на вебсайте, в информационном бюллетене Компетентного органа или иными схожими способами.

Необходимо выработать четкие действия в отношении регистрационного удостоверения лекарственных средств и лицензий на производство, а также их владельцев, если такие действия необходимы. При этом служба инспектирования должна оценить действия по контролю исполнения, предпринятые компанией производителем, включая сверку отозванных с рынка и оставшихся запасов лекарственных препаратов, выяснение причин возникновения дефектов продукции, а также анализ действий, направленных на предотвращение возникновения соответствующих рисков и повторных ситуаций.

Таким образом, при принятии регуляторных решений и мер в ЕС по итогам инспектирования, и, в частности, решений по приостановлению применения/обращения лекарственных препаратов учитываются следующие факторы: комплексная фармацевтическая и клиническая оценка, оценка «истории» по качеству и безопасности серий препарата, обращающихся на рынке или выведенных ранее на рынок (результаты государственного, выпускного контроля, сертификационных процедур и т.д.), данные фармаконадзора, соотношение риска поставки продукции и приостановки ее применения, наличие альтернативных или аналогичных методов лечения на рынке, клинический эффект отсутствия поставок, вероятность того, что недостаток продукции (несоответствие) является реальным и присутствует в поставляемом препарате, принятые производителем меры по коррекции несоответствия (CAPA), их достаточность для устранения рисков и многое многое другое.

АНАЛИЗ ПРАВОПРИМЕНЕНИЯ И МЕРОПРИЯТИЯ ПО ЕГО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ

В российском законодательстве, регулирующем процедуру инспектирования производства на соответствие правилам надлежащей производственной практики и вопросы приостановления применения лекарственных препаратов на основании несоответствия ей, на сегодняшний день отсутствует как подобный комплексный подход при принятии регуляторных решений, так и такая важная норма, как регламентация возможности устранения производителем лекарственных средств в согласованный с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти срок несоответствий требований правил надлежащей производственной практики, которые были выявлены в ходе проведения инспектирования зарубежного производителя, - то есть выработка и выполнение мероприятий, направленных на корректировку несоответствий и предупреждение рисков (CAPA).

Минпромторгом России с момента введения инспектирования зарубежных производителей в 2016 году и при наличии действующих положений в праве Евразийского экономического союза так до настоящего времени и не урегулирована процедура, регламентирующая возможность устранения производителем лекарственных средств несоответствий требований правил GMP, которые были выявлены в ходе проведения инспектирования, не выработаны критерии оценки критичности несоответствий и замечаний при инспектировании, система оценки рисков несоответствий, что в ряде случаев носит достаточно субъективный характер. Отсутствует система рассмотрения и оценки, учета уже выполненных производителем мер по предупреждению рисков продукции, их мониторинга.

Таким образом, в отсутствии регламентации процедуры в национальном законодательстве по устранению несоответствий, процедуры анализа риска выявляемых несоответствий при инспектировании, комплексного рассмотрения всех значимых факторов, регуляторное решение автоматически может выноситься в пользу приостановления применения препарата независимо от факта устранения производителем лекарственного препарата несоответствий или подтвержденного качества и безопасности обращаемой на рынке продукции, что противоречит в целом общепринятой регуляторной практике и установленным процедурам по другим регуляторным вопросам.

Ситуация усугубляется также раздробленностью администрирования регуляторного функционала, поскольку вопросы, требующие комплексной оценки при принятии регуляторного решения о приостановлении применения лекарственного препарата «де факто» находятся в компетенции трех вовлеченных ведомств – Министерства здравоохранения, Министерства промышленности и торговли, Росздравнадзора и подведомственных учреждений.

Анализ первичного опыта правоприменения положения законодательства о приостановлении применения лекарственных препаратов показал серьезные проблемы организации проведения инспектирования производства лекарственных препаратов на соответствие требованиям GMP и их влияние на обеспечение доступности лекарственных препаратов в системе здравоохранения. Необходимо признать, что в столь серьезном для системы здравоохранения и пациентов решении о приостановлении применения лекарственных препаратов отсутствует должное как системное регламентированное межведомственное взаимодействие, так и наличие необходимых комплексных процедур оценки рисков при инспектировании производителей.

Оценка правоприменения данных регуляторных решений в очередной раз продемонстрировала несостоятельность регуляторной модели раздробленности регулятор-

ного функционала между различными ведомствами. Весь глобальный международный опыт, как и результаты правоприменения, говорят о необходимости централизации регуляторного функционала в отношении обращения лекарственных средств в компетенции исключительно органов здравоохранения, как единственных, отвечающих за лекарственное обеспечение граждан и имеющих доступ ко всем элементам и этапам цепочки обращения лекарственных препаратов. Это позволит обеспечить преемственность и скоординированность регуляторных решений в интересах общественного здравоохранения.

В краткосрочной перспективе в целях обеспечения принятия взвешенных регуляторных решений о приостановке применения лекарственного препарата, могущих иметь критические последствия для системы здравоохранения, представляется целесообразным выполнение комплекса следующих мероприятий:

1) внедрение в национальную практику действующих норм Евразийского экономического союза, регламентирующих процедуру устранения производителем лекарственных средств в согласованный с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти срок несоответствий требований правил надлежащей производственной практики, которые были выявлены в ходе проведения инспектирования производителя;

2) учет общепринятой международной практики и внедрение в национальные процедуры соответствующей оценки риска критичности выявленных при инспектировании несоответствий надлежащей производственной практики;

3) внедрение уполномоченным органом процедур проведения комплексной оценки общего риска для качества и безопасности поставок лекарственных препаратов, учитывающей кроме данных инспекционного отчета и статуса выполненных производителем мероприятий по устранению замечаний по итогам инспектирования и предупреждения рисков обращения продукции, дополнительные данные по оценке качества и безопасности препарата при обращении препарата на рынке, а также полученные в рамках государственного контроля, сертификации и декларирования соответствия, данные оценки критичности препарата для системы здравоохранения, наличие аналогов и т.д.;

4) разработка алгоритма принятия решений и рекомендаций субъектам обращения лекарственных средств в отношении необходимых и приемлемых мер по предупреждению рисков;

5) создание межведомственной комиссии или другого формата межведомственного взаимодействия с участием Минздрава России, Минпромторга России, Росздравнадзора и ФГБУ «НЦЭСМП» по рассмотрению вопроса о приостановлении применения лекарственных препаратов на основании комплексного анализа вышеуказанных данных;

6) внесение соответствующих изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №777н от 14 ноября 2018 г.

Системные решения, направленные на повышение прозрачности и ответственности регуляторных решений, гармонизированные с общепринятыми международными подходами, будут положительно влиять не только на развитие национальной системы регулирования, обеспечивающей качество, эффективность, безопасность и доступность лекарственной терапии в Российской Федерации, но и способствовать скорейшему признанию российского инспектората на международном уровне и вступлению его в систему PIC/S.

ЛИТЕРАТУРА И НОРМАТИВНЫЕ ОТСЫЛКИ

1. *Федеральный закон от 04.06.2018 N 140-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».*
2. *Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 02.08.2019) «Об обращении лекарственных средств».*
3. *Приказ Минздрава России от 14.11.2018 N 777н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения» (Зарегистрировано в Минюсте России 27.02.2019 N 53907).*
4. *Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 N 29938).*
5. *Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 N 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 09.03.2016 N 41341).*
6. *Постановление Правительства №1314 от 03.12.2015 N 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики».*
7. *Данные Государственного Реестра Лекарственных Средств https://grls.rosminzdrav.ru/Forum.aspx?idForum=25.*
8. *«Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» (Заключено в г. Москве 23.12.2014).*
9. *Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций».*
10. *Постановление Правительства РФ от 19.06.2012 N 608 (ред. от 05.06.2019) «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации».*
11. *Directive 2001/83/EC (as amended), Title XI Supervision and Sanctions, Title XIII General Provisions.*
13. *Regulation (EC) No. 726/2004 (as amended), Title II Chapter 2 Supervision and Penalties, Title III Chapter 2 Supervision and Sanctions.*
14. *Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information, EMA/572454/2014 Rev 17 3 October 2014.*

Внедрение системы маркировки

лекарственных препаратов в промышленную эксплуатацию – основные вопросы

Михаил Хазанчук
Комитет по индустриальной политике, рабочая группа по внедрению маркировки лекарственных препаратов, AIPM

Евгений Белов
Комитет по индустриальной политике, рабочая группа по внедрению маркировки лекарственных препаратов, AIPM

7 сентября 2019 г.

До полномасштабного внедрения системы маркировки всех лекарственных препаратов на российском рынке остается три месяца, а обязательная маркировка лекарственных препаратов категории 7 высокозатратных нозологий (далее – 7 ВЗН) должна стартовать уже «завтра» – с 1 октября 2019 года.

Это серьезный масштабный инфраструктурный проект, к которому отрасль готовилась последние 3 года, но, как известно, правила игры внезапно изменились год назад и индустрии приходится постоянно адаптироваться к продолжающимся постоянным изменениям этого огромного по своим масштабам проекта.

Чтобы оценить текущую ситуацию и готовность в целом к старту системы маркировки лекарственных препаратов в обозначенные законодательством сроки, проанализируем все звенья товаропроводящей цепи. С точки зрения оценки готовности производителей лекарственных препаратов и иных звеньев цепочки системы мониторинга движения лекарственных препаратов (далее – МДЛП), есть несколько ключевых зон, требующих пристального внимания и анализа.

Во-первых, это возможность печати криптокода, наличие которого в контрольно-идентификационном знаке, как известно, значительно усложнило печать средства идентификации, диктуя необходимость существенной модернизации оборудования для печати и системы агрегирования, а также разработки новых IT-решений для полного цикла генерации и обмена криптоданными в информационной системе производителя и взаимодействия её с системой МДЛП. Это требует времени и ресурсов – административных, человеческих, финансовых, технологических.

На сегодняшний день все производители лекарственных препаратов находятся в разной степени готовности к нанесению средства идентификации с криптокодом, которая зависит от типа установленного ранее и вновь закупленного оборудования, количества производственных линий, объемов выпускаемой продукции, степени интегрированности информационных систем и готовности партнеров-поставщиков IT-решений.

В рамках межведомственной рабочей группы по проведению эксперимента по маркировке контрольными (идентификационными) знаками лекарственных препаратов для медицинского применения, на площадке Росздравнадзора, Ассоциацией, наряду с другими отраслевыми объединениями, произведена оценка установленного оборудования для сериализации и агрегирования на производственных площадках производителей лекарственных препаратов. Анализ показал, что только на «собственных» 420 производственных площадках производителей членов Ассоциации и их 1331 производственных линиях, задействованных в процессе сериализации препаратов для РФ, используется весьма большое разнообразие моделей и марок оборудования, его модификаций и конфигураций, включающих более 50 видов оборудования разных конфигураций и сочетаний для непосредственно печати, процесса сериализации и агрегирования.

Результаты пилотного тестирования печати криптокода и агрегирования, проведенного межведомственной рабочей группой, показали фактическую невозможность выполнения требований к маркировке на существующем оборудовании у большинства производителей. Отрасль частично была услышана регулятором в части необходимости уменьшения размера криптокода. Отраслевые объединения производителей лекарственных препаратов неоднократно обращались к профильным органам исполнительной власти с предложением по сокращению криптокода менее 20 знаков для обеспечения его печати любым типом установленного оборудования. Однако в последних числах августа 2019 года было одобрено изменение в Постановление Правительства №1556 от 14.12.2018 г. «Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения», предусматривающее сокращение длины криптокода с 88 до 44 символов. Это существенным образом решает проблемы производителей, осуществляющих установку оборудования на производственной линии «с нуля» (которые в меньшинстве от общего числа оборудованных линий), однако для производителей, установивших оборудование в соответствии с начальными требованиями проекта по маркировке, такой размер криптокода по-прежнему требует серьезных технических доработок производственных линий для обеспечения нанесения маркировки.

Вторая зона, требующая существенного внимания для понимания степени готовности всего проекта к промышленному запуску – это готовность информационной системы МДЛП и информационной системы производителей (как и других участников обращения лекарственных средств), которые в большинстве «де-факто» находятся еще в процессе разработки.

Информационные системы производителей лекарственных препаратов требуют модернизации, для чего производители оборудования

Регистрация субъектов рынка в системе МДЛП

Регистрация лекарственных препаратов в системе МДЛП

и IT решений должны разработать программы для обеспечения интерфейсов взаимодействия между производственными линиями и информационной системой оператора для генерации номеров, адаптация программы (замена-обновление сопутствующих программ) под процессы каждой компании, установка обновления и его тестирование, валидация на производственных линиях, доработка после тестов, разработка интерфейсов подключения каждой площадкой для интеграции с программой выше, валидация интерфейсов для обеспечения верификации кода, разработка и создание дополнительных IT-интерфейсов с собственными и контрактными площадками, тестирование для боевой эксплуатации и т.д.

По оценкам производителей лекарственных препаратов, в зависимости от поставщика оборудования и IT-решения, инфраструктуры компании и масштабности производственного цикла, эти процессы занимают в среднем до 12 месяцев с момента финализации технических условий и требований, отработанных в пилотном проекте по маркировке. Ведущие поставщики и провайдеры IT-решений неоднократно подтверждали возможность готовности таких решений для обеспечения потребности отрасли и системы МДЛП не ранее второго квартала 2020 года, после чего потребуется еще около 3 месяцев для внедрения у производителей.

Третий аспект, значительно влияющий на готовность всей системы к 1 января 2020 года и ее развитие, это готовность (а точнее, НЕготовность) нормативной базы для запуска системы маркировки лекарственных препаратов, постоянно продолжающийся процесс внесения изменений в принятые нормативные правовые акты для фармацевтической отрасли, и отсутствие целого ряда таких актов. Например, в настоящее время не утверждены Минпромторгом России формы документов для фармацевтической отрасли, описывающие условия взаимодействия субъекта с оператором, включая особенности предоставления регистраторов эмиссии, регистраторов выбытия, финансовые условия и сроки оплаты кодов маркировки, без которых невозможно юридическое оформление взаимоотношений производителей с оператором системы, а также понимание полного функционала системы.

Продолжается постоянное внесение изменений в Постановление Правительства № 1556 от 14.12.2018 г. Так, например, в обновленном варианте данного Постановления неожиданно появилось новое требование о «сроке годности» уже оплаченного кода маркировки всего 180-ю днями, что полностью меняет планирование производственного процесса и требует нового ИТ-решения для функционирования производства. Данная норма не обсуждалась с профессиональным сообществом перед ее принятием. При этом готовых решений для отслеживания «сроков годности» кодов маркировки в процессе производства в настоящее время нет, а администрировать и мониторировать срок годности кодов маркировки в ручном режиме, с учетом большого количества производственных линий, невозможно. Наличие временного лимита в 180 дней в ситуации, когда нормативной базой не предусмотрен механизм мониторинга «срока годности» кодов маркировки, неминуемо приведет к падению производительности и возникновению риска выпуска продукта с «просроченным» кодом маркировки с последующим неминуемым уничтожением готовой продукции и риском дефектуры на рынке.

Кроме этого, до конца 2019 года уполномоченными органами запланирован еще целый ряд изменений в Постановление Правительства №1556 от 14.12.2018 г. в связи с изменением федерального законодательства в части выпуска лекарственных препаратов в гражданский оборот (в связи с вступлением в силу 29 ноября 2019 года ФЗ № 449 от 20.11.2018 г.). Эти изменения, в свою очередь, будут влиять на разработку программного обеспечения производителей препаратов для обмена данными с МДЛП.

Подобная ситуация вызывает крайнюю озабоченность, так как именно на основе нормативных правовых актов должны формироваться технические задания для разработчиков программных решений для функционирования системы обмена данными.

Четвертый краеугольный камень функционирования МДЛП, который должен был лечь в саму основу системы маркировки – это Единый справочник-каталог лекарственных препаратов (ЕСКЛП). В настоящее время он всё ещё находится в стадии доработки и де-факто не функционирует. В результате сложилась ситуация, в которой становится проблемой сама регистрация в системе МДЛП производителей лекарственных препаратов, всех производственных площадок, держателей регистрационных удостоверений, описание лекарственных препаратов. ЕСКЛП фактически не готов и содержит многочисленные ошибки в ранее внесенных данных. Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, последний содержит более 30000 позиций зарегистрированных лекарственных препаратов – регистрационных удостоверений. С учетом номенклатуры препаратов в рамках одного регистрационного удостоверения в виде разных лекарственных форм и дозировок, производственных цепочек и форм выпуска, которые все подлежат описанию в МДЛП с использованием ЕСКЛП, можно ожидать необходимость описания порядка 60 000 товарных позиций лекарственных препаратов.

В пятых – нас, как производителей и держателей регистрационных удостоверений, не может не волновать вопрос общей готовности инфраструктуры системы мониторинга движения лекарственных препаратов. Основная проблема состоит в том, что система не может работать «частично», любое слабое или нерабочее звено системы МДЛП к моменту старта обязательной маркировки может парализовать систему в целом.

Как же обстоят дела за три месяца до старта с точки зрения сухих цифр статистики?

Если оценивать статистику по готовности системы в целом для всех лекарственных препаратов, то согласно данным портала Росздравнадзора (*http://www.roszdravnadzor.ru/marking*) общий масштаб проекта – это 6,5 млрд упаковок лекарственных препаратов ежегодно, около 1000 производителей, до 2500 оптовых организаций, до 350000 медицинских организаций и пунктов выдачи аптек.

При этом согласно данным ООО «Оператор-ЦРПТ» (*https://честныйзнак.рф/business/projects/21/*), количество субъектов обращения лекарственных средств, включающих производителей, дистрибьюторов, аптеки и ЛПУ, зарегистрированных в системе, чрезвычайно мало и составляет на начало сентября 2019 года - 23,5 тысячи, что всего лишь около 7% от

всех участников системы маркировки лекарств. И это только статистика регистрации в системе – она не отражает готовность к работе в системе.

Количество лекарственных препаратов, по которым внесены данные в систему, составляет около 5,5 тысячи (т.е. около 9% от предполагаемого объема товарных позиций всех лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории РФ).

Выводить препараты из оборота в лечебно-профилактических учреждениях по программе 7 ВЗН придется 3608 точкам выбытия, расположенным во всех субъектах Российской Федерации, которые в соответствии с Постановлением Правительства №1557 от 14.12.2018 г. должны быть оснащены регистраторами выбытия. На конец августа 2019 года за 1 месяц до старта маркировки препаратов программы 7 ВЗН только 119 регистраторов выбытия находились в процессе поставки (это около 3% от всех точек выбытия).

С учетом приведенных данных, можно утверждать, что степень готовности системы в целом крайне низкая, а неготовность инфраструктуры всей товаропроводящей цепочки от производителя до конечных точек выбытия в регионах РФ, к сожалению, свидетельствует о неготовности к промышленному внедрению системы как с 1.10.2019 г. для препаратов программы 7 ВЗН, так и в целом для всех препаратов с 1.01.2020 г.

Отдельные нерешенные вопросы в звеньях товаропроводящей цепочки могут привести к несостоятельности системы в целом, и, как результат, к недоступности лекарственных препаратов для населения и серьезным рискам для системы здравоохранения. На такой случай для инфраструктурного проекта подобного масштаба в столь социально-значимой отрасли должен быть план «Б» (Что делать, если происходит тот или иной сбой в системе? Какие меры по управлению рисками предусмотрены на этот случай?).

На сегодняшний день такого плана нет, и это не может не вызывать самые серьезные опасения у всех участников проекта по маркировке лекарственных препаратов в Российской Федерации.

Оценивая реальную картину готовности проекта, целесообразным выходом из сложившейся ситуации явилось бы поэтапное введение системы маркировки с полноценным внедрением ее для препаратов программы 7 ВЗН, отработки функционирования всей цепочки и доработки системы на примере промышленной эксплуатации системы в рамках 7 ВЗН, далее, по мере готовности инфраструктуры – запуск в промышленную эксплуатацию системы маркировки для всех лекарственных препаратов. Это позволит избежать перебоев с поставками лекарств по товаропроводящей цепочке в Российской Федерации и не допустить неуправляемой ситуации массовой недоступности лекарственных препаратов для населения.

Перспективы применения информационных технологий

в реализации программ минимизации риска развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов

Анатолий Крашенинников
АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва

Рустэм Сафиуллин
Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Александр Матвеев
АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь

Елена Егорова
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь

4 августа 2019 г.

Анализ сообщений о нежелательных реакциях (НР) и случаях отсутствия эффективности при применении лекарственных препаратов (ЛП), экспертная оценка и прогнозирование потенциальных рисков применения ЛП в клинической практике являются одними из задач эффективного функционирования системы фармаконадзора (ФН).

Согласно требованиям правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (GVP ЕАЭС) [1] на производителей ЛП, как ключевых участников национальной системы фармаконадзора, возложена основная ответственность, связанная с разработкой и осуществлением мероприятий по минимизации рисков развития НР на производимые ими ЛП.

С целью эффективной реализации данных мероприятий могут применяться как рутинные, так и дополнительные меры. Согласно общепринятой терминологии, в качестве рутинных мер чаще всего на практике применяются внесение изменений в инструкции по медицинскому применению и лист-вкладыш для пациентов, изменения в маркировке, коррекция дозировки и фасовки в упаковках и т.д. Включение дополнительных мер минимизации риска (разработка обучающих мероприятий, проведение наблюдательных программ и т.д.) обусловлено, как правило, недостаточностью рутинных мероприятий для обеспечения безопасности производимых ЛП (табл.1).

Учитывая, что ключевым принципом обеих групп мер является их эффективность и оперативность, реализовать достаточность организации данных мероприятий без применения современных информационных технологий (IT-технологий) невозможно [2].

Совершенствование информационных технологий и алгоритмов с целью выявления новых данных по

безопасности и эффективности имеет большое значение на всех этапах жизненного цикла ЛП. На этапе проведения клинических исследований ЛП внедрение современных информационных алгоритмов в практику позволяет осуществить раннее выявление достаточного объема данных о НР и случаях отсутствия эффективности до выхода ЛП в гражданский оборот, что, в свою очередь, может минимизировать и предотвратить значительные риски дальнейшего применения ЛП у широкого круга потребителей [3]. Основными направлениями внедрения информационных технологий в область пострегистрационного фармаконадзора являются совершенствование процессов мониторинга и оценки информации в базах данных о НР ЛП, организация системы учета, анализа, хранения данных по безопасности, включая международные, разработка программ, обеспечивающих результативность передачи информации о НР между участниками национальной системы фармаконадзора, организация современных каналов взаимодействия, информирование и мониторинг информации о НР от специалистов здравоохранения и населения, включая разработку современных мобильных технологий [4]. Одним из ключевых пунктов в реализации данного направления является эффективная организация выявления и репортирования данных по безопасности ЛП специалистами здравоохранения, особенно экспертами лечебных учреждений. Применение современных компьютеризированных технологий, алгоритмов, программ и даже искусственного интеллекта будет являться залогом развития и совершенствования инструмента «спонтанных сообщений», эффективной реализации наблюдательных программ в здравоохранении и совершенствования системы организации ФН в лечебных организациях [5,6].

Развитие информационных каналов совершенствования процессов мониторинга и анализа информации по безопасности ЛП является важным критическим процессом фармаконадзора и должностной обязанностью уполномоченного лица по фармаконадзору (УЛФ) на предприятии-производителе ЛП. В рамках эффективной реализации данного рутинного процесса в компании особую роль приобретают алгоритмы работы с немедицинскими источниками информации (социальные сети, данные неспециализированных журналов, форумы, сайты пациентских организаций и т.д.), как неотъемлемой составляющей современного взаимодействия участников системы ФН [7]. По данным экспертов, в настоящее время зарегистрировано более 2,3 миллиарда активных пользователей социальных сетей, между которыми непрерывно происходит обмен колоссальным объемом информации, включая данные о состоянии здоровья и проблемах с применением ЛП. Отличительной характеристикой данной информации является формат не официального сообщения о НР в форме непредвзятого и достаточного для валидации отзыва, мнения потребителя ЛП. Дополнительную

РУТИННЫЕ МЕРЫ	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ
Организация эффективной системы фармаконадзора у производителя ЛП – держателя регистрационного удостоверения	Разработка обучающих материалов, проведение обучения специалистов здравоохранения
Внесение изменений в инструкцию по медицинскому применению ЛП	Информирование специалистов здравоохранения и потребителей
Изменение маркировки упаковки ЛП	Проведение пострегистрационных, фармакоэпидемиологических, фармакокинетических, дополнительных клинических и доклинических исследований/ наблюдательных программ
Внесение изменений в листок-вкладыш/информацию для пациента	Осуществление контроля поставок
Ограничение количества единиц ЛП в упаковке (размера упаковки)	Программы контроля беременности
Контроль регуляторного статуса ЛП	
Применение специальных опросных листов	

Таблица 1. Перечень мер минимизации риска применения ЛП

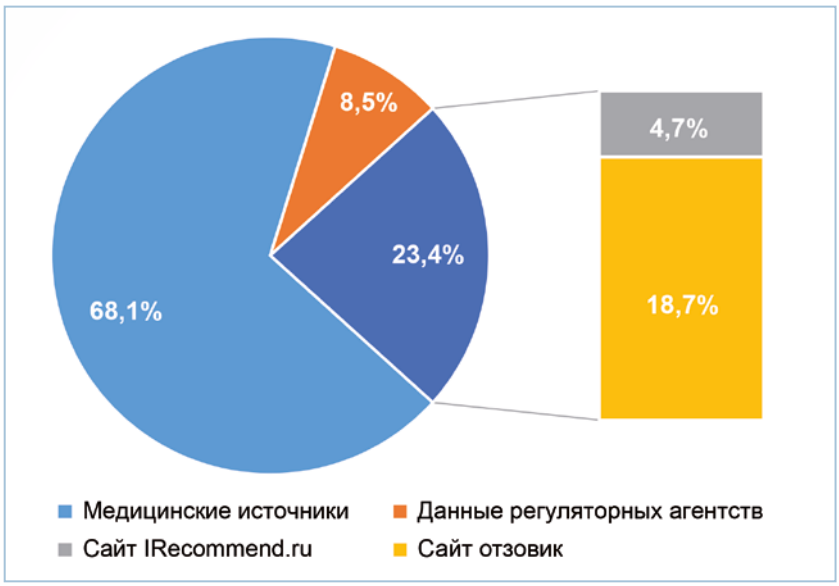


Рис.1. Источники информации о проблемах с безопасностью применения ЛП

ценность такого неформатного извещения о НР представляют высокая частота и удобство применения данного информационного канала потребителями ЛП, скорость передачи данных, возможность проведения территориального анализа, выявление медицинских ошибок и применения препарата не по назначению («off-label») [8,9]. Сложностями в работе с данными ресурсами могут быть возможность расследования данных о НР, верификация отправителя сообщения, определение точного отсчета времени для репортирования (день "0"). По данным социологических исследований Национального научного центра фармаконадзора процент упоминаний данных о НР в неспециализированных источниках может составлять до 23% от числа всей выявленной информации по безопасности в базах данных (рис.1).

Учитывая глобализацию применения неспециализованных информационных каналов взаимодействия участников национальной системы фармаконадзора (производители ЛП, дистрибьюторы, аптечные организации, лечебные учреждения, население), применение современных компьютерных технологий с целью совершенствования информационных алгоритмов работы в данном направлении является актуальным для своевременного выявления сигналов по безопасности и осуществления мер минимизации риска развития НР.

Не менее перспективным направлением развития информационных технологий в системе фармаконадзора является совершенствование региональных, национальных и международных баз данных по безопасности (БД) как межнационального ключевого инструмента для достоверной оценки соотношения пользы/риск применяемых ЛП и платформы

Рис.2. Доля источников информации в формировании БД по безопасности у производителя ЛП

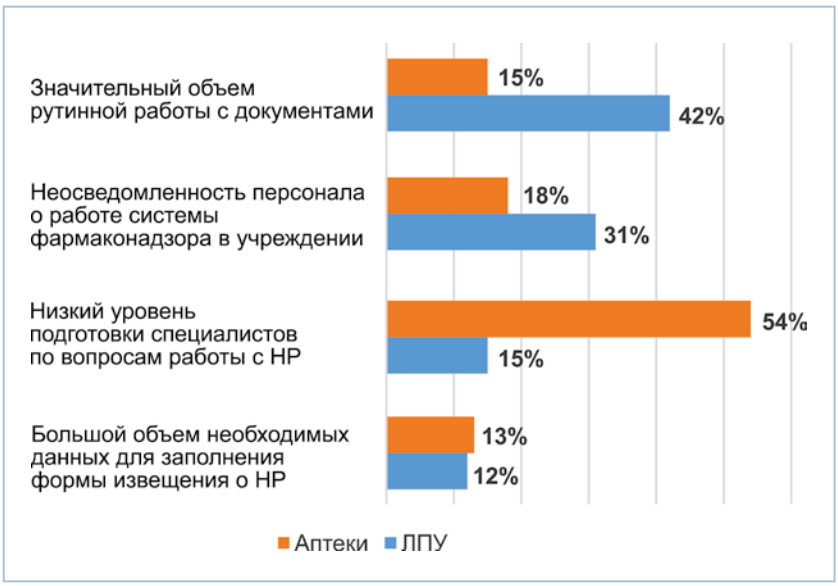


Рис.3. Данные экспертной оценки барьеров в вопросах репортирования данных о НР

для создания условий раннего обнаружения сигналов и внедрения мер минимизации риска применения ЛП. Одной из таких значимых информационных платформ в настоящее время является VigiBase (БД Международной программы мониторинга безопасности лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения) [10]. Существенный объем обрабатываемой информации, ограниченность ресурсов будут являться катализаторами для активного внедрения современных IT-технологий, совершенствования процессов автоматизации алгоритмов мониторинга, оценки, детекции дубликатов НР и поиска сигналов по безопасности ЛП.

Следуя нормам правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, одним из процессов документирования критического процесса работы с НР у производителя лекарственных препаратов, который должен быть отражен в мастер-файле системы ФН (МФСФ) – основном документе системы фармаконадзора, является наличие и ведение актуальной и валидированной базы данных по безопасности производителя в бумажной и/или электронной форме. Основу формирования полноты данных информационной системы по безопасности производителя ЛП составляют сообщения о НР и случаях отсутствия эффективности, полученные из достаточного числа источников (потребители, специалисты здравоохранения, сотрудники компании и т.д.) (рис. 2).

Основными источниками поступления информации о НР остаются данные, полученные от специалистов здравоохранения и потребителей ЛП (более 40%). Однако эффективной реализации данного механизма системы фармаконадзора мешают сдерживающие факторы на уровнях каждого из участников (рис.3).

Одними из причин, сдерживающих активность в репортировании данных по безопасности экспертами лечебных учреждений (ЛПУ) и аптечных организаций, являются ограниченность временных и человеческих ресурсов, сложности в работе с НР по причине дефицита информации по фармаконадзору, трудозатратность заполнения формализованных бланков извещений о НР.

Анализ гражданской позиции потребителей в части фармаконадзора показал, что основным сдерживающим фактором является дефицит каналов и структурированной информации по безопасности применяемых ЛП в организациях здравоохранения и средствах массовой информации (рис. 4).

Совершенствование форматов своевременного извещения и получения обратной связи от потребителей ЛП по вопросам ФН, а также разработка мобильных технологий, позволят адаптировать и повысить число собираемых НР с целью формирования достаточного пула спонтанных сообщений и раннего выявления

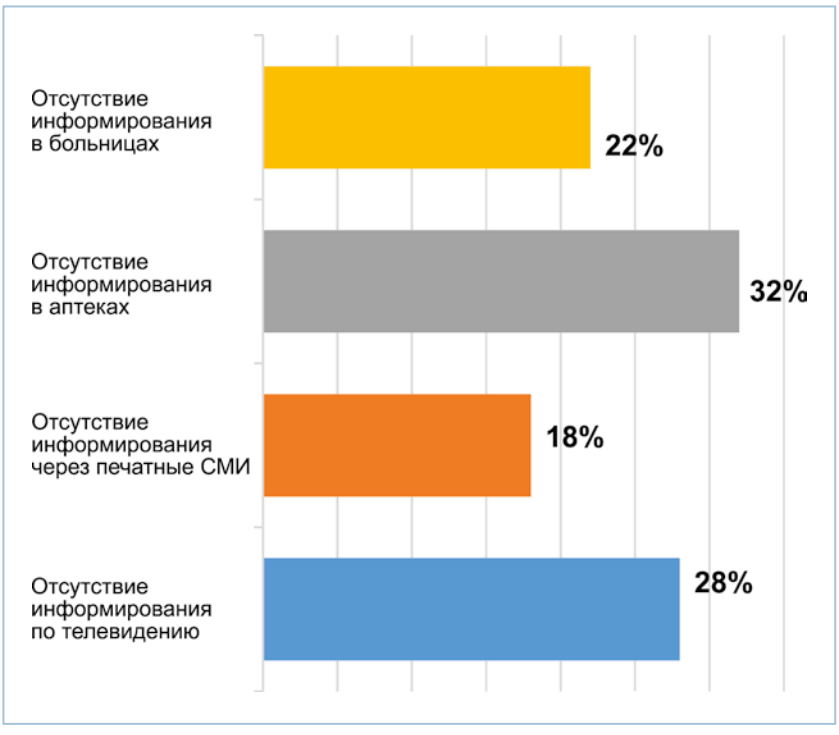


Рис.4. Распределение причин низкого уровня репортирования о НР потребителями ЛП

НАИМЕНОВАНИЕ МОДЕЛИ/ПРОДУКТА	ТЕРРИТОРИЯ ОБРАЩЕНИЯ	ЦЕЛЬ ПРИЛОЖЕНИЯ
MedWatcher	Соединённые Штаты Америки	Приложение для быстрого оповещения Food and Drug Administration (FDA) и сообщества MedWatcher о любых проблемах, связанных с использованием лекарств, медицинской техники, вакцин.
Yellow Card Scheme	Великобритания и территория Европейского Союза	Приложение собирает и предоставляет информацию о предполагаемых проблемах, связанных с побочными действиями ЛП, качеством лекарств, фальсификацией ЛП, проблемами безопасности электронных сигарет.
Take and tell	Общедоступное приложение	Приложение позволяет пациенту регулярно отмечать данные о самочувствии по 10-балльной шкале и направлять информацию лечащему врачу.
Adverse Events By Australian Red Cross Society	Австралия	Приложение Австралийского красного креста, разработанное для сбора сообщений о нежелательных явлениях (побочных эффектах), связанных с трансфузией крови и компонентов крови.
TFDA ADR Reporting Tool	Танзания	Приложение регуляторного агентства Танзании. Содержит форму для заполнения извещения о нежелательной реакции (побочных эффектах) с функцией отправки сообщения в регуляторный орган.

Таблица 2. Примеры мобильных приложений в мировой практике ФН

сигналов по безопасности.

Одним из решений задачи обеспечения эффективности работы инструмента «спонтанных сообщений» специалистами называется внедрение мобильных приложений как современного инструмента информационных технологий в работу системы здравоохранения и субъектов обращения рынка ЛП [11].

В мировой практике фармаконадзора имеется положительный опыт использования мобильных разработок для обеспечения мониторинга данных о НР ЛП от потребителей, врачей, работников аптечных учреждений и т.д. Примерами подобных разработок являются приложения, разработанные регуляторными органами и лечебными учреждениями США, Великобритании и других стран (табл. 2). Результаты включения в практику ФН данных IT-решений показывают рост числа подаваемых сообщений о НР и случаях отсутствия эффективности, обеспечение удобства использования данного продукта конечными пользователями, оперативность обмена информацией и возможность применения данного инструмента при реализации рутинных и дополнительных мер минимизации риска применения ЛП [11, 12].

В настоящее время для российских пользователей аналогичных мобильных приложений в области фармаконадзора представлено не было, в связи с чем Национальным научным центром фармаконадзора было проведено научное исследование, разработано и апробировано мобильное приложение для мониторинга НР «Лекарственная бдительность», доступное для установки в Play Market и App Store на платформах мобильных устройств Android и IOS.

Основной целью исследования явилась разработка и проведение анализа востребованности мобильного приложения в области фармаконадзора у специалистов здравоохранения и потребителей ЛП.

Задачами разработки мобильного приложения явились обеспечение возможности мониторинга информации о безопасности применяемых ЛП, вакцин, медицинских изделий, лекарственных трав и биологически активных добавок, адаптация и применение разными группами пользователей (УЛФ, контактные лица по фармаконадзору дистрибьюторов, специалисты здравоохранения, потребители ЛП), обеспечение дополнительных возможностей применения с целью реализации лекарственной безопасности (проведение наблюдательных программ, мониторинг состояний пациентов, оперативное информирование по вопросам безопасности целевой аудитории пользователей в виде уведомлений, направление информационных писем по безопасности от регуляторных органов для производителей лекарственных препаратов, лечебных учреждений, аптечных организаций).

В рамках исследования были проведены экспертная оценка, холл-тест и контент-анализ данных апробации разработанного и запатентованного мобильного приложения «Лекарственная бдительность» у 5 (пяти) групп субъектов обращения рынка

ПРАВИТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Комитет по промышленной политике и инновациям Санкт-Петербурга

СПХФУ
с 1919 года на службе науки и здоровью нации

XXI ВЕК
Медико-фармацевтические проекты

АССОЦИАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

Life Sciences Invest

ДОБРО ПОЖАЛОВАТЬ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГ!

IX ЕЖЕГОДНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПАРТНЕРИНГ-ФОРУМ «LIFE SCIENCES INVEST. PARTNERING RUSSIA»

пройдет в Санкт-Петербурге,

7-8 ноября 2019 года.

800+
специалистов
в области Life Sciences

40+
мероприятий в рамках
деловой программы

100+
докладов
и презентаций

регистрация на форум

Министерство экономического развития РФ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНПРОМТОРГ РОССИИ

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

Новости GMP

Фармацевтический ВЕСТНИК

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Medsovet.info

www.lsipr.ru

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ/ УЧАСТНИКИ	ВРАЧИ	РАБОТНИКИ АПТЕК	УЛФ	МЕД. ПРЕДСТАВИТЕЛИ	ПОТРЕБИТЕЛИ ЛП
Значимость мобильного приложения для совершенствования системы ФН в учреждении	4,2	3,8	4,0	3,5	–
Востребованность мобильного приложения	4,4	3,2	3,7	3,5	4,6
Удобство дизайна	3,8	4,3	3,7	3,8	4,5
Доступность для понимания	4,4	4,8	4,0	3,7	4,4
Легкость заполнения	4,2	4,5	4,0	4,4	5,0
Наличие технической возможности для заполнения	4,3	4,0	4,0	3,7	4,3
Читабельность шрифта	4,6	4,8	4,2	4,0	4,5
Возможность использования мобильного приложения в ежедневной работе учреждения	4,1	3,8	3,7	3,9	–
Оценка вероятности увеличения числа подаваемых сообщений о НР в регуляторный орган по сравнению с использованием бумажной формы извещения о НР ЛП	4,3	3,8	4,0	3,5	4,6

Таблица 3. Результаты оценки мобильного приложения «Лекарственная бдительность»

УЧАСТНИКИ	ВРЕМЯ ЗАПОЛНЕНИЯ БУМАЖНОГО ИЗВЕЩЕНИЯ/ ВРЕМЯ ЗАПОЛНЕНИЯ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ					
	Менее 3 минут	От 3 до 5 минут	От 5 до 10 минут	От 10 до 15 минут	От 15 до 20 минут	Свыше 20 минут
Врачи			50,0%	40,0%	10,0%	
	8,3%	50,0%	41,7%			
Работники аптек			36,7%	33,3%	30,0%	
		33,3%	66,7%			
Уполномоченные лица по фармаконадзору производителя	14,3%		14,2%	42,9%	28,6%	
		51,0%	34,2%	14,8%		
Медицинские представители				10,0%	46,7%	43,3%
	16,7%	50,0%	16,7%	8,3%		8,3%
Потребители				10,0%	40,0%	50,0%
	5,0%	70,0%	15,0%	5,0%	5,0%	

Таблица 4. Данные контент-анализа данных заполнения карт-извещений о НР субъектами рынка ЛП

ЛП (врачи ЛПУ, работники аптечных организаций, медицинские представители компаний-производителей ЛП, уполномоченные лица по ФН производителей ЛП, население). Критериями оценки были определены характеристики, значимые для реализации эффективности системы фармаконадзора (табл. 3). Оценка проводилась по 5-балльной шкале.

Респондентами были отмечены востребованность, доступность и легкость заполнения мобильной формы-извещения, эргономичность приложения, что делает его возможным к применению в рутинной практике фармаконадзора каждым из субъектов обращения ЛП с целью увеличения числа сообщений о НР, передаваемых в регуляторные органы.

Кроме того, применение мобильного приложения помогает решить ряд проблем с репортированием данных по безопасности, такие как ограниченность временных ресурсов, сложность заполнения объемной формы стандартизированного извещения и дефицит специализированной информации по ФН у пользователей приложения.

Контент-анализ времени заполнения бумажной формы карты-извещения о НР ЛП и извещения в виде мобильного приложения «Лекарственная бдительность» показал, что временные затраты у большинства респондентов, необходимые для внесения информации о НР через мобильное приложение, составили от 3 до 10 минут, что в 2 раза меньше времени, затрачиваемого на заполнение стандартной карты-извещения аналогичной информацией о НР (табл. 4).

Полученные результаты определили актуальность применения мобильных технологий в области фармаконадзора и перспективу применения в реализации мер минимизации рисков применения ЛП.

ВЫВОДЫ

1. Применение информационных технологий в сфере фармаконадзора становится неотъемлемым элементом развития и совершенствования системы обеспечения лекарственной безопасности на уровне всех участников фармацевтического рынка.

2. Эффективная организация и развитие современных информационных каналов в системе фармаконадзора производителей ЛП является залогом достаточности данных для ранней диагностики сигналов по безопасности.

3. Внедрение мобильных технологий в систему мониторинга данных о НР и случаях отсутствия эффективности разрабатываемых и производимых ЛП является актуальным для всех субъектов национальной системы лекарственной безопасности (производители, дистрибьюторы, лечебные учреждения, аптечные организации, потребители).

4. Учитывая значительную ответственность и объем работ по фармаконадзору производителей лекарственных препаратов, применение мобильных приложений обеспечит новые возможности в осуществлении качественного и количественного сбора и анализа информации о НР ЛП, в своевременном и ресурсоэкономичном информировании специалистов здравоохранения и потребителей по вопросам безопасности и эффективности применения ЛП и эффективной реализации рутинных и дополнительных мер минимизации риска применения ЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского Экономического Союза» [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/456026106.*
2. *Сметова Г.Г., Сыдыков С.Б., Шопабаева А.Р., Сарсембаева А.М. Фармаконадзор и социальные медиаресурсы: новый подход к обнаружению сигналов об опасности. Фармация Казахстана. 2016; 50-51.*
3. *Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Сакаева И.В. и др. Совершенствование системы оценки информации о безопасности лекарственных средств при проведении клинических исследований. Ведомости НЦЭСМП. 2014; 1:20-26.*
4. *Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Разработка и внедрение в систему фармаконадзора информационных баз данных нежелательных реакций и их значение в повышении и безопасности лекарственных средств. Вестник ВолгГМУ. 2018; 3(67): 8-12.*
5. *Чукаева И.И., Назимкин К.Е., Ларина В.Н., Головко М.Г., Михайлусова М.П. Компьютеризированный мониторинг нежелательных лекарственных реакций в амбулаторной практике. Лечебное дело. 2017; 3: 22-25.*
6. *Бледжянц Г.А., Саркисян М.А., Исакова Ю.А. и др. Ключевые технологии в формировании искусственного интеллекта в медицине. Ремедиум. 2015; 12: 10-15.*
7. *Sarker A., Ginn R., , Nikfarjam A. et al. Utilizing social media data for pharmacovigilance: A review. J Biomed Inform. 2015; 54: 202-212.*
8. *Tricco A., Zarin W., Lillie E. et al. Utility of social media and crowd- sourced data for pharmacovigilance: a scoping review protocol. BMJ Open 2017; 7: e013474. DOI:10.1136/bmjopen-2016-013474.*
9. *Chou S.W., Hunt Y.M., Beckjord E.B. et al. Social media use in the United States: implications for health communication. J Med Internet Res. 2009; 11(4): e48. DOI: 10.2196/jmir.1249.*
10. *VigiBase. The unique global resource at the heart of the drive for safer use of medicines. Available at: https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/*
11. *Montastruc F., Bagheri H., Lacroix I., Damase-Michel C. et al. Adverse drug reaction reports received through the mobile app, VigiBIP: a comparison with classical methods of reporting. Drug Safety. 2018; 41 (5): 511-514.*
12. *Holzinger A, Kosec P, Schwantzer G. et al. Design and development of a mobile computer application to reengineer workflows in the hospital and the methodology to evaluate its effectiveness. J Biomed Inform 2011; 44(6): 968-977. DOI: 10.1016/j.jbi.2011.07.003.*

Роль дистрибьюторов
в системе обеспечения качества лекарственных препаратов

Анатолий Крашенинников
АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва

Александр Матвеев
АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь

Елена Егорова
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь

4 августа 2019 г.

Статьей 4 Федерального закона №61 «Об обращении лекарственных средств» [1] определен перечень субъектов обращения рынка лекарственных препаратов (ЛП), состоящий из взаимодействующих между собой юридических и физических лиц, обязанных осуществлять мониторинг эффективности и безопасности ЛП на территории Российской Федерации.

Одними из ключевых участников данной системы являются организации оптовой торговли лекарственными средствами (ЛС) – дистрибьюторы.

По оценкам экспертов на фармацевтическом рынке России зарегистрировано от 250 до 300 дистрибьюторов, что значительно выше показателей в Европе и Северной Америке (от 10 до 100 организаций оптовой торговли). Среди основных игроков оптового фармацевтического рынка выделяют компании – лидеры: «Протек», «Катрен», «Пульс». Топ-10 дистрибьюторов фармацевтического рынка страны по данным на 2018 год представлен в табл.1 [2]

ДИСТРИБЬЮТОР	ДОЛЯ ФАРМРЫНКА, %
Протек	16
Катрен	15,5
Пульс	14,6
Фармкомплект	5,7
Р-Фарм	4,7
Гранд Капитал	4,2
БСС	3,7
Профит-мед	3,1
СИА	2,9
Авеста Фармацевтика	1,9

Таблица 1. Топ-10 дистрибьюторов лекарственных средств в Российской Федерации, 2018 г.

В зависимости от объемов продаж и форматов организации филиальной сети дистрибьюторов ЛС классифицируют на 3 категории: национальные, мультирегиональные, региональные (рис.1) [3].

Объем задач, выполняемый дистрибьюторами ЛП в соответствии с требованиями стандарта GDP (Надлежащая дистрибьюторская практика) [4], занимает значительную долю в цепи товародвижения: приобретение, транспортировка, хранение, оптовая продажа, перевозка ЛС. Уровень исполнения данных функций напрямую зависит о эффективности организации системы обеспечения качества на предприятии, что включает перечень квалификационных требований к персоналу, технические регламенты к оборудованию, стандартизированные процедуры и документирование, результативная система управления рисками на предприятии. Разработка и внедрение стандартов качества предприятия позволяет достигать требуемый уровень безопасности и эффективности ЛП, а также предотвращает риск проникновения на фармацевтический рынок страны фальсифицированных и контрафактных ЛС.

Системно организованное и эффективное функционирование системы управления качеством невозможно без выстроенной системы мониторинга, предварительной оценки, контроля и обмена информацией о качестве поставляемых лекарственных препаратов (рекламациях). Часто данные сообщения могут содержать информацию о нежелательных реакциях лекарственных средств, что де-юре и де-факто включает дистрибьюторов в национальную систему фармакологической безопасности [1].

Существующий претензионный механизм контроля качества ЛС предусматривает направление уведомлений о претензиях к качеству ЛС, предположениях о наличии фальсифицированных ЛП, о нежелательных реакциях от дистрибьютора к производителю и/или держателю регистрационного удостоверения, а также уполномоченному органу исполнительной власти (Росздравнадзор), что обеспечивает дистрибьютору значимую роль, как участнику национальной системы фармаконадзора [1,4]. Кроме того, существенную роль дистрибьюторов в системе фармаконадзора отмечают производители лекарственных препаратов и аптечные организации (рис.2).

При этом доля информации о нежелательных реакциях (НР), передаваемая аптечными организациями дистрибьюторам может составлять до 10% (рис.3).

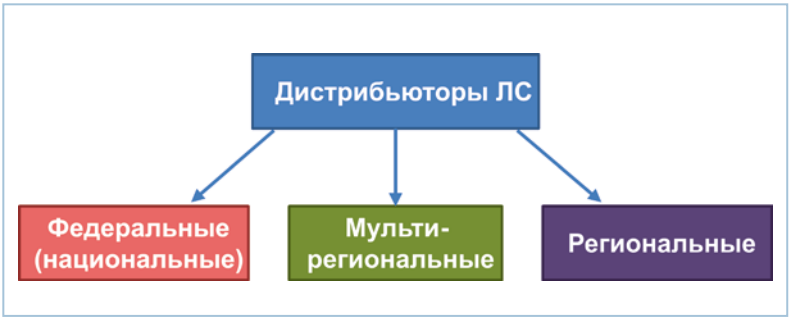
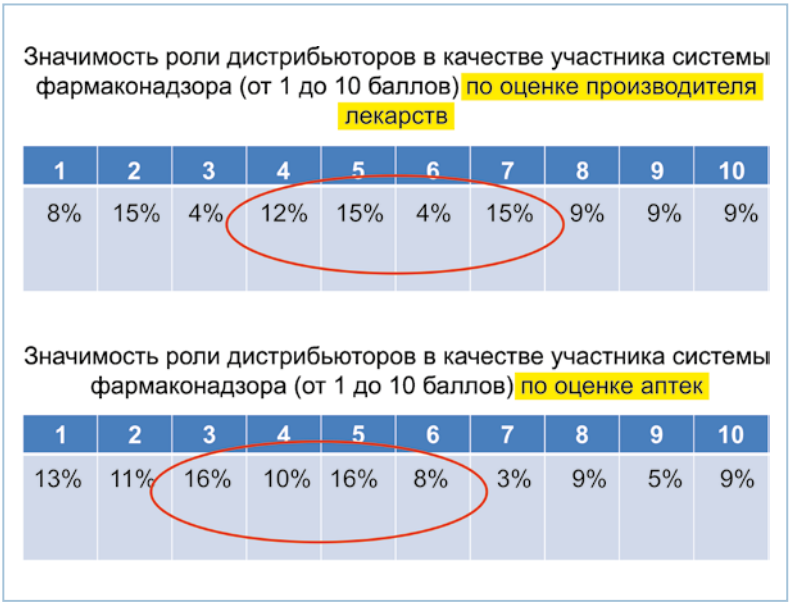


Рисунок 1. Классификация дистрибьюторов лекарственных средств РФ.


Значимость роли дистрибьюторов в качестве участника системы фармаконадзора (от 1 до 10 баллов) по оценке производителя лекарств

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8%	15%	4%	12%	15%	4%	15%	9%	9%	9%

Значимость роли дистрибьюторов в качестве участника системы фармаконадзора (от 1 до 10 баллов) по оценке аптек

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13%	11%	16%	10%	16%	8%	3%	9%	5%	9%

Рисунок 2. Экспертная оценка роли дистрибьюторов в системе фармаконадзора.

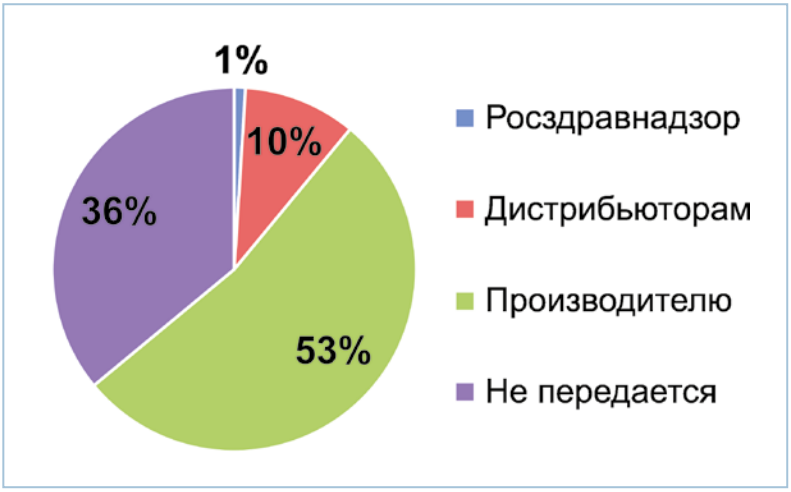


Рисунок 3. Доля репортируемых сообщений о НР аптечными учреждениями, %.

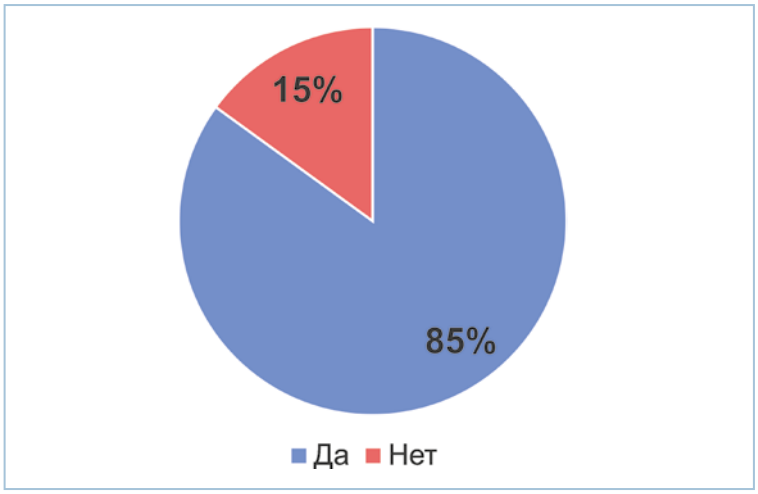


Рисунок 4. Доля дистрибьюторских компаний в числе контактных представительств для регуляторных органов стран регистрации ЛП.

№	ОБЯЗАННОСТИ
1	Наличие заключенного договора о делегировании полномочий по организации и ведению системы фармаконадзора
2	Назначение ответственного сотрудника за систему фармаконадзора
3	Выполнение критических процессов фармаконадзора
4	Документирование реализуемых процессов
5	Обеспечение прохождения обучения по фармаконадзору со стороны ДРУ
6	Организация системы эффективного взаимодействия с ДРУ, регуляторными органами, специалистами здравоохранения и населением

Таблица 2. Перечень минимальных обязанностей по фармаконадзору.

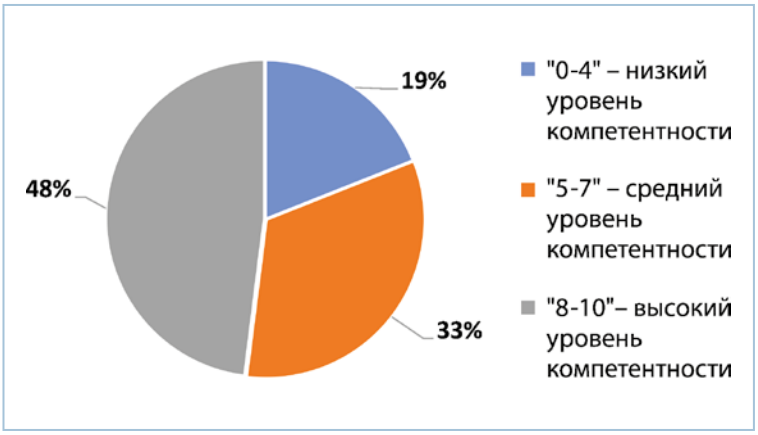


Рисунок 5. Уровень компетентности представителей дистрибьюторов ЛС в вопросах организации фармаконадзора.

Динамично изменяющиеся экономические условия организации фармацевтического рынка РФ, конкуренция со стороны аптечных сетей, формирование новой политики производителей по каналам реализации ЛС определяют поиск потенциала расширения перечня функциональных возможностей и услуг для фармацевтических компаний. Сервисы, оказываемые компаниями, начинают обновляться организацией и развитием собственных аптечных сетей, онлайн-бронированием аптечного ассортимента, производством собственных торговых марок (СТМ), услугами по продвижению лекарственных препаратов и осуществлением функций представительств держателей регистрационных удостоверений с делегированными полномочиями по организации и ведению системы фармаконадзора (рис.4) [6].

Учитывая требования к аутсорсинговым организациям в части организации системы фармакологического надзора дистрибьютор ЛП в случае делегирования функционала по фармаконадзору обязан осуществлять минимальный объем мероприятий, требуемый GVP ЕАЭС [7] (табл.2).

Квалификация и обеспеченность персоналом, подходы к организации системы фармаконадзора у дистрибьюторов, оценка уровня ответственности за обеспечение мониторинга безопасности применяемых ЛП и проведение регулярных аудиторских мероприятий играют ключевую роль в результативности организованных фармаконадзорных процессов [5].

По данным исследований, проведенных Национальным научным центром фармаконадзора, определено, что более 71% организаций оптовой торговли своевременно и качественно готовы выполнять фармаконадзорные функции, осуществлять сбор и учет информации о нежелательных реакциях, поступающих к ним от производителей, аптечных учреждений и потребителей ЛП. По данным опроса, 85,7% представителей дистрибьютора знакомы с основной документацией, регламентирующей организацию фармаконадзора в РФ (Федеральный закон №61 от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств», Правила Надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, приказ Росздравнадзора №1071 от 15.02.2017 г. «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора»).

Проведенный анализ уровня самооценки компетентности сотрудниками дистрибьюторов по вопросам фармаконадзора (бальная система оценки от 0 до 10) показал, что 48% опрашиваемых оценивают свой уровень подготовки по задачам фармаконадзора как высокий, 33% – как средний и 19% – как недостаточный (рис.5), что может свидетельствовать о результатах проводимых обучений (самообучений, тренинги со стороны компании и партнеров, внешние обучения).

Однако на практике процент представителей дистрибьюторского звена, прошедших обучение со стороны производителя ЛП, недостаточно высокий (табл.3). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости развития и совершенствования системы подготовки по вопросам фармаконадзора в организациях оптовой торговли ЛС. В конечно итоге, реализованные меры позволят улучшить систему контроля качества ЛП на предприятии и, как следствие, безопасность пациентов.

Данные проведенного анализа подтверждают значительно возрастающую роль дистрибьюторов ЛС в вопросах обеспечения качества и безопасности лекарственных средств, что требует необходимости в повышении уровня знаний и компетентности в области фармаконадзора сотрудников, а также повышения активности в сфере организации эффективной системы фармаконадзора на предприятии.

ВЫВОДЫ

1. Современные изменения структуры и методов организации фармацевтического рынка определили расширение и развитие функционала представительств производителей ЛП в организациях оптовой торговли.

2. Значительный уровень выполняемых задач и ответственности как участника национальной системы фармаконадзора диктует значительные требования к организации эффективной системы менеджмента качества, включая систему фармаконадзора (рис.6).

3. Учитывая прямую зависимость компетентности персонала, эффективности проводимых фармаконадзорных мероприятий от качества проводимых образовательных мероприятий, организация системы тренингов для компаний-партнеров и регулярная оценка эффективности могут быть одним из направлений развития фармаконадзорной активности производителей лекарственных препаратов.

ЧАСТОТА ПРОВОДИМЫХ ОБУЧАЮЩИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ У ДИСТРИБЬЮТОРОВ	ДОЛЯ ДИСТРИБЬЮТОРОВ, %
Никогда	33,3%
1 раз в год	42,8%
2 раза в год	4,8%
1 раз в месяц	4,8%
Обучение проводится только на внешних курсах образовательных учреждений	14,3%

Таблица 3.

Рисунок 6. Социологическое исследование – наличие системы фармаконадзора у производителей лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета. – 2010 г. – 14 апреля. – № 78.*
2. *Фармацевтический рынок России 2018 г. Электронный ресурс: https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2018_DSM.pdf*
3. *Нерсесян М.М., Михайлова С.А. Фармацевтические дистрибьюторы как одни из участников информационного потока на фармацевтическом рынке. Современные проблемы науки и образования. 2015; 2(2). URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22566 (дата обращения: 22.08.2019).*
4. *Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении правил Надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического Союза». Электронный ресурс: http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71446344/*
5. *Жучкова Е.В. Организационные аспекты создания службы внутреннего аудита в дистрибьюторских организациях // Вестник БГТУ им. В.Г. Шухова. – 2012. – №4. – С. 141-144.*
6. *Романов Б.К., Крашенинников А.Е. Организация системы фармаконадзора в дистрибьюторном звене фармацевтического рынка // Фармация. – 2018. – Т.67, №7. – С. 38-42.*
7. *Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского Экономического Союза» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/456026106*

Станислав Булыгин
ответственный за качество
ООО «Ритейл транспорт эдженси»

23 августа 2019 г.

Аудит поставщика транспортных услуг.

Взгляд с обратной стороны

Каждое лекарственное средство в своем жизненном цикле подвергается перевозке, причем не один раз. Процесс перевозки достаточно прост, понятен, и к нему предъявляются вполне конкретные требования. И несмотря на это, количество нарушений, связанных с перевозкой лекарств, выявленных в 2018 году в ходе государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств, составило 3 423. Указанная цифра – это вершина айсберга, поскольку субъекты обращения проверяются выборочно и не всегда перевозка входит в объем проверки.

Выбирая перевозчика, производители и дистрибьюторы лекарственных средств ищут баланс в триаде – цена, качество и риски. Текущие экономические реалии всегда заставляют смотреть в сторону цены. И здесь важно понимать, что нащупав дно по цене, можно упереться в дно по ка-честву и в потолок по рискам. Ведь действительно, эффективная программа удержания рисков под контролем не может стоить дешево. Любая перевозка – это риск. Знание и адекватная оценка рисков позволяет определить стратегию контроля и управления рисками. Стратегия может состоять из следующих блоков:

1. Политика работы с перевозчиками:

- финансовые, юридические, налоговые требования;
- сервисные требования;
- требования по качеству;
- требования по безопасности.

2. Правила перевозки:

- загрузка;
- выгрузка;
- укладка;
- требования к транспортным средствам;
- необходимость контроля и мониторинга температуры и (или) влажности;
- маршруты;

- согласованные стоянки;
- алгоритмы действий в экстренных ситуациях.

3. Квалификация:
- перевозчика;
- транспортных средств;
- рефрижераторного оборудования и средств измерения;
- используемых маршрутов.

Успех реализации такой стратегии обеспечивает система менеджмента качества (СМК) перевозчика. Недостаточно просто иметь новый надежный транспорт, калиброванные средства измерений, обученный персонал и т.д. Важно, как эти элементы связаны и функционируют вместе. Гарантирует ли перевозчик выполнение предъявляемых к процессу перевозки требований? Выбирая перевозчика, мы, в том числе, выбираем и оцениваем его систему качества.

СМК перевозчика должна гарантировать, что в процессе перевозки обеспечивается возможность подтверждения качества, подлинности и целостности лекарственных препаратов.

Правила GDP (Good Distribution Practice) относят деятельность по транспортировке к наиболее значимой. При этом, правила GDP вводят понятие аутсорсинга – деятельность, передаваемая для выполнения стороннему лицу.

Транспортировка, передаваемая сторонней организации, должна осуществляться:
- по технологиям,
- методикам,
- правилам
- и с соблюдением требований организации – заказчика.

Именно заказчик несет ответственность за деятельность, переданную на аутсорсинг. Его обязанностью является проверить перевозчика на соответствие требованиям до передачи такой деятельности на исполнение. Соответственно, деятельность, передаваемая на аутсорсинг, должна контролироваться. Одним из наиболее эффективных способов такой проверки и контроля является очный аудит качества поставщика.

За последние 6 лет наша компания прошла 19 аудитов качества от глобальных и российских фармацевтических производителей, дистрибьюторов и 4PL операторов. Накопленный опыт прохождения проверок, позволяет однозначно утверждать, что очный аудит качества – чрезвычайно полезное мероприятие для обеих сторон – как для клиентов, так и для самого перевозчика. Клиент в ходе проверки может понять действительное положение дел у перевозчика, а перевозчик получает непредвзятую оценку его системы качества и импульсы для улучшения по результатам аудита.

Какие же основные блоки проверки, области рисков?
- Документация;
- персонал и обучение;
- инфраструктура и транспортные средства;
- средства измерений;
- маршруты перевозок.

ФОКУС ВНИМАНИЯ

1. Квалификационная анкета

Проактивное поведение перевозчика на стадии заполнения анкеты, содержательные ответы на вопросы со ссылками на внутренние регламентирующие документы перевозчика – хороший признак. Это косвенно говорит не только об уровне соответствия, но и о том, каким образом будут складываться ваши коммуникации в процессе рутинной работы.

2. Каков вопрос, таков и ответ

Необходимо помнить, чем глубже погружаемся, тем меньше вопросов в ходе аудита сможем осветить.

Типы вопросов:
- открытые (когда необходимо получить широкую качественную информацию и мнение отвечающего);
- закрытые (когда необходимо проверить тот или иной тезис, утверждение, правильность понимания инструкций);
- зондирующие (когда необходимо уточнить или получить больше информации);
- требующие документального подтверждения (когда необходимо проверить ответ);
- провокационные (когда необходимо проверить постоянство мнения по тому или иному вопросу или мнения нескольких человек по одному вопросу);
- гипотетические (когда необходимо оценить знания персонала и его действия в какой-то ситуации).

3. Время

Рационально расходуйте время, спрашивайте разрешение делать фотографии, можете спросить разрешение сделать копии документов или их частей. Меньше придется писать, больше успеете проверить. При этом важно помнить, что перевозчик может отказать в предоставлении копий своих процедур. Имеет право.

4. Внимательность

Будьте последовательны. Доводите начатое изучение того или иного вопроса до конца. Записывайте те вопросы, на которые перевозчик не дал вам ответ в конкретный момент, в связи с тем, что вопрос требует уточнения у другого сотрудника или необходимо принести дополнительные документы. Часто аудиторы забывают о том, что спрашивали и на что не получили ответ.

Помните, что аудируемая сторона может целенаправленно вас путать, перепрыгивая с вопроса на вопрос и уводить от слабого звена, затронутого при проверке. Я сам так делаю, и не без успеха!

5. Персонал и обучение

Вовлекайте в аудит персонал, обеспечивающий все функции процесса перевозки лекарственных средств, например: диспетчер, сотрудник отдела качества, водитель, механик, ответственный за безопасность дорожного движения, ответственный за документооборот и др. У меня были случаи, когда мы с аудитором весь аудит просидели в переговорке, я был «один за всех», как говорится «и швец, и жнец…». Результат: отчет без замечаний. Идеальный аудит! Идеальный отчет!

6. Водитель. Интервью с пристрастием

Водитель – это 50% успеха перевозки. Это тот конкретный человек, которому перевозчик, а в конечном итоге вы передаете лекарственные средства и доверяете их судьбу, и нередко на длительный срок. Учитывая, что водители – это люди без фармацевтического образования, а как правило и вовсе без высшего образования, то крайне важно то, каким

образом у перевозчика построена работа с водителями. Недостаточно написать инструкцию, показать и рассказать. Необходима система выработки и поддержания у водителей необходимых знаний и навыков: от предназначения лекарственных средств и разъяснения условий хранения, до определения зон ответственности водителя на каждом этапе перевозки и выработки моделей поведения при выявлении тех или иных отклонений или чрезвычайных ситуаций.

Водитель должен обеспечивать гарантированное выполнение требуемых действий:

- состоит в штате;
- знает, что надо делать и как;
- понимает, зачем он это делает;
- прошел медицинский контроль;
- прошел обучение по надлежащим правилам перевозки именно лекарственных средств;
- имеет четкие инструкции действий: до загрузки, на загрузке, в пути, на выгрузке, после выгрузки;
- имеет инструкции и знает, как действовать в чрезвычайных ситуациях, в том числе в таких как:
  - нарушение температурного режима;
  - поломка транспортного средства, холодильной установки, грузового отсека;
  - выявление факта механического повреждения продукта;
  - выявление недостачи;
  - перепутывание;
  - противоправные действия третьих лиц;
  - ДТП.

Пример вопросов в ходе аудита для водителя:

1. Где в машине лежат инструкции? Покажите!
2. Как контролируете температуру? Покажите!
3. Вы можете подтвердить контроль температуры документально? Как? Покажите!
4. Расскажите подробнее порядок действий на загрузке.
5. Что вы будете делать, если в дороге сломается холодильная установка?
6. Когда вы проходили обучение или инструктаж? Как это было? Покажите!
7. Я не понимаю, порядок ваших действий, если температура вышла за установленный «коридор»?

Если водитель отвечает на «отлично», просите его (или представителя проверяемой транспортной компании) предоставить права и несколько транспортных накладных, где он фигурирует как водитель и по которым он выполнял перевозки, для того, чтобы убедиться, что перед вами действительно водитель, а не образцово-показательное выступление «подсадного», хорошо знающего правила GDP.

7. Транспортные средства и оборудование

Пожалуй, наравне с водителем, – это второе наиболее важное слагаемое успеха перевозки лекарственных средств. Транспорт должен быть надежным и обеспечивать требуемые условия хранения на всем пути следования продукта. В ходе аудита стоит обратить внимание, как минимум, на следующие аспекты:

- специально выделенный транспорт;
- закрытый изотермический кузов;
- автономная холодильная установка;
- проведена ли квалификация транспортного средства. Если ДА, в каком объеме;
- санитарная обработка: дезинфекция и дезинсекция;
- непрерывный температурный online мониторинг;
- тягач и прицеп – оснащены устройствами слежения GPS / ГЛОНАСС;
- наличие сигнализации на несанкционированное открытие дверей кузова.

Как можно проверить:

- Накануне аудита запросить актуальный реестр квалифицированных транспортных средств. Из реестра выбрать автомобиль, который наиболее часто выполняет перевозки для вашей компании, или автомобиль, по которому были установлены отклонения (например, поломка холодильного оборудования, температурные отклонения, неудовлетворительное санитарное состояние и др.). Лучше выбрать два автомобиля. Попросите перевозчика предоставить их для демонстрации в ходе аудита. При демонстрации попросите перевозчика подать машину под режимами, например, один 2…8°C, второй 15…25°C.
- Проведите осмотр. Для этого можно использовать заранее подготовленный опросник (опросный лист, чек-лист).

ЛИСТ ПРОВЕРКИ ТРАНСПОРТНОГО СРЕДСТВА

№	ИДЕНТИФИКАЦИЯ	
1	Дата	
2	Время	
3	Место	
4	Марка головы	
5	Гос. номер головы	
6	Марка полуприцепа	
7	Гос. номер полуприцепа	
8	V м^3 полуприцепа	
9	Вместимость, количество евро-паллет	
10	Марка и модель холодильной установки	
11	Заводской номер	
12	Кубатура работы установки	
13	Марка и модель температурного регистратора	
14	Заводской номер	
15	Погрешность измерений	
16	Установленный шаг измерений	

№	ПАРАМЕТР ПРОВЕРКИ	ДА	НЕТ	КОММЕНТАРИЙ
17	Внешне кузов без повреждений?			
18	Двери кузова плотно закрыты?			
19	Двери кузова заблокированы дополнительным замком (навесной, кодовый и т.п.)?			
20	К блоку управления холодильной установки возможен несанкционированный доступ?			
21	В кабине есть комплект руководящих инструкций для водителя?			
22	Есть акт санитарной обработки? Дата, номер.			
23	Кабина водителя оборудована монитором с показаниями температуры внутри кузова?			
24	В кабине присутствует зарядка для мобильного телефона?			
25	Оборудованы ли ТС средством измерения с непрерывной регистрации температуры в процессе транспортировки?			
26	Имеется ли возможность по окончании перевозки распечатать температурный чек за весь период перевозки?			
27	Оборудовано ли ТС дублирующим средством измерения на случай поломки первого?			
28	Имеется ли возможность получать данные по температурному мониторингу в режиме реального времени?			
29	Оборудовано ли ТС сигнализацией на несанкционированное открытие дверей кузова?			
30	При имитации несанкционированного открытия дверей кузова сигнализация сработала? Опишите, что произошло.			
31	Оборудовано ли ТС сигнализацией оповещения водителя об отклонениях температурного режима перевозки?			
32	При имитации температурного отклонения сигнализация сработала? Опишите что произошло.			
33	Внутри кузов без повреждений?			
34	Внутри кузова сухо, чисто, отсутствуют протечки, сор или посторонние предметы?			
35	Уплотнители дверей без повреждений, не иссохлись?			
36	Рукава воздуховодов (если предусмотрены конструкцией прицепа) без повреждений?			
37	Имеется ли пластиковая штора в дверном проеме?			
38	Проводится ли периодическая поверка и (или) калибровка средств измерений, установленных внутритранспортного средства?			
39	Поверка и (или) калибровка производится своевременно?			
40	Результаты калибровки оцениваются?			
41	Допускается ли использование приборов, которые не соответствуют критериям поверки и (или) калибровки?			
42	ТС проходит техническое обслуживание? Как часто?			
43	Холодильная установка проходит техническое обслуживание? Как часто?			
44	Имеется ли план-график / таблица, учитывающая текущее состояние ТС и холодильных установок, пройденные ТО и т.п.?			

№	ПАРАМЕТР ПРОВЕРКИ	ДА	НЕТ	КОММЕНТАРИЙ
45	Обслуживание ТС и холодильной установки проводится своевременно?			
46	ТС квалифицировано? Указать номера и даты Протоколов и Отчетов, режимы для каких квалифицировано.			
47	Имеется ли документированная таблица, отражающая результаты и прогресс квалификации?			
48	Указанное ТС оборудовано системой GPS / ГЛОНАСС мониторинга?			
49	При демонстрации на мониторе в офисе удалось получить достоверные данные по геопозиции?			
50	Если данное ТС участвовало ранее в перевозках лекарственных средств у проверяющей компании, то были ли зафиксированы отклонения? Если ДА, укажите реквизиты документа, где зафиксированы отклонения.			
51	При наличии отклонений, проводилось ли расследование? Если ДА, укажите реквизиты документа.			
52	По результатам расследования были ли мероприятия CAPA? Если ДА, укажите реквизиты документа.			
53	CAPA закрыта? Если НЕТ, укажите причину.			

8. Квалификация транспортных средств

На сегодняшний день техника оформления квалификационных протоколов и отчетов отработана достаточно хорошо. При проверке данного блока важно уметь распознать квалификацию от имитации таковой. Что в этом поможет? Конечно, первичные данные, например:

- фотографии кузова с открытыми дверьми, где можно видеть паллеты с муляжом продукта и размещенные логгеры, номер транспортного средства, место расположения транспортного средства и время года соответствуют данным отчета;
- данные мониторинга ГЛОНАСС / GPS, соответствуют данным отчета;
- первичные результаты измерений температуры, записанные логгерами есть, и они соответствуют данным отчета;
- ретроспективные данные температуры окружающего воздуха на улице соответствует данным отчета;
- просим показать протоколы и отчеты с зафиксированными в процессе квалификации отклонениями (квалификация вообще без каких-либо отклонений не бывает);
- интервьюируем сотрудников, проводивших квалификационные тесты и оформлявших отчеты, просим объяснить логику: ЧТО, КАК, ЗАЧЕМ было сделано.

9. Документация и записи

Конечно, записи – это основа основ. Большая часть аудита – это проверка документации и записей. По моему опыту, здесь аудиторы недостаточно внимания уделяют исторической прослеживаемости.

Например, в отношении транспортного средства интересуются пройдено ли своевременно текущее техническое обслуживание (ТО), но мало кто просит предоставить подтверждение своевременного прохождения предыдущих ТО, например трех последних. Или, например, проверяют было ли выполнено периодическое обучение в отношение какого-то сотрудника в текущем году, но не интересуются, выполнялись ли подобные обучения два или три года назад. Или своевременно ли выполнялась калибровка и оценка калибровки у какого-то средства измерения за последние три года и т.д. Или, например, все клиенты в соглашениях о качестве требуют от поставщика хранить документацию не менее 5 лет, но почти никто не проверяет столь долгую ретроспективу выполнения данного требования. А не плохо было бы выборочно запросить продемонстрировать по какой-либо перевозке, выполненной несколько лет назад, товаросопроводительные документы и подтверждение соблюдения температурного режима.

10. Температурный мониторинг

Перевозчик должен обеспечивать непрерывное измерение и фиксацию значений температуры все время транспортирования продукта.

К основным рискам температурного мониторинга можно отнести:

- соответствие результатов измерений действительным значениям температуры в кузове;
- доступность данных температурного мониторинга в любой момент времени;
- утрата данных;
- своевременное сигнализирование о температурных отклонениях.

Для понимания того, насколько хорошо купированы эти риски у перевозчика, необходимо проверить и оценить:

- Установлен ли в транспортном средстве температурный регистратор?

- Является ли регистратор средством измерения?
- Независим ли он от холодильной установки?
- Устраивают ли нас его метрологические характеристики?
- Калибруется и (или) поверяется ли устройство? Устраивает ли нас периодичность?
- Оцениваются ли результаты калибровки? Устраивают ли они нас?
- Есть ли дублирующий регистратор, независимый от холодильной установки и от первого регистратора?
- Есть ли возможность передавать данные температурного мониторинга online?
- Есть ли алгоритмы автоматического уведомления водителя и диспетчера о достижении пороговых значений температуры и как они работают?

11. Маршрут перевозки

Большая дорога – большие опасности. Случится может многое: ДТП, кража, разбой, поломка, закончится топливо, стихийное бедствие. В связи с этим, полезным будет поинтересоваться у перевозчика, какими маршрутами он осуществляет перевозки, квалифицированы ли эти маршруты с учётом:

- расположения заправочных станций;
- покрытия сетью мобильной связи и интернета;
- возможных противоправных действий третьих лиц;
- стоянок для ночлега и отдыха;
- сервисных центров, куда можно обратиться в случае поломки.

12. Имитация критической ситуации

Задачи любой системы качества работать на опережение, не допустить отклонений и обеспечивать работу так, «как должно быть». И вместе с тем мы знаем, что жизнь всегда стремящаяся к хаосу, бывает вносит свои коррективы в любую, даже строго регламентированную, систему. Всегда есть вероятность, что что-то может пойти не так.

В таких случаях важно не только наличие утвержденного плана действий, но и знание и готовность следовать ему всех сотрудников вовлеченных в обеспечение процесса перевозки лекарственных средств. Поэтому в рамках аудита важно оценить имеющийся у перевозчика план действий в чрезвычайных ситуациях и провести групповое интервью сотрудников, в рамках которого имитируются критические ситуации, знание и понимание сотрудниками действий, которые они должны выполнить.

Критическими ситуациями могут быть, например:

- поломка автомобиля или холодильной установки;
- ДТП;
- кража;
- температурное отклонение.

13. Манипуляции

В ходе аудита, преследуя свои различные цели, перевозчик может ловко манипулировать проверяющей командой.

Используя разные уловки, можно уводить фокус внимания, затягивать время, сформировать желание быстрее завершить аудит, влиять на мнение аудиторов и др. Приёмов масса, например:

- Давайте я вам покажу, расскажу, пойдемте вместе туда-то и т.д.
- Частые и долгие паузы с задушевными разговорами на чай, кофе, перекуры, перекусы. Отдельной строкой – удаленный обед не на территории перевозчика.
- Слишком холодно или слишком жарко в помещении.
- Не даем копии документов, запрещаем фотографировать. Заставляем много писать.
- Очень глубоко и подробно освещаем вопрос.
- Долго ищутся сотрудники, ключи, документы и пр.
- Пиетет перед проверяющими, возвышение на Олимп: «Много слышал о вас, разделяю вашу точку зрения, читал вашу статью, расскажите подробно о таком-то вопросе».
- В ходе аудита поднять острый и дискуссионный вопрос, актуальный для отрасли. Подогревать его обсуждение командой.
- Дезориентация команды через хаос: перескакиваем с вопроса на вопрос, с документа на документ, параллельно освещаем несколько вопросов и т.п.

14. Отчет

По результатам аудита необходимо составить отчет. Форма отчетности обычно определяется стороной, проводившей аудит. Однако желательно, чтобы отчет был хорошей обратной связью. По каждому несоответствию в отчете необходимо указывать ссылку на конкретный пункт нормативно-правового акта, который порождает соответствующее требование. Перевозчик вправе знать, что и почему не понравилось заказчику. Это позволит ему лучше понять ваши ожидания, корректно устранить выявленные нарушения и в дальнейшем, улучшать свою деятельность. Было бы неплохо, чтобы проверяемая сторона имела возможность ознакомиться с проектом отчета и его формулировками до утверждения. Это поможет исключить возможные пробелы или ошибки в интерпретации увиденного в ходе проверки. Как минимум, у проверяемой стороны должно быть право на апелляцию и документированное мнение, которое должно быть тщательно и ответственно рассмотрено проверяющей стороной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Истинная причина плохого качества ЛС – это всегда нарушение установленных требований.

За качество всегда отвечает производитель. Действующая и адекватная система качества вашего перевозчика – это залог отсутствия несоответствий.

Для уверенности в качестве перевозки лекарственных средств, необходимо выполнить следующие базовые условия:

- у перевозчика проведен аудит качества;
- перевозчик включен в ваш реестр одобренных поставщиков;
- с перевозчиком заключен договор и соглашение о качестве;
- у перевозчика желательно наличие собственного парка ТС для перевозки ЛС и штат квалифицированных сотрудников;
- на загрузку подаются только ТС, прошедшие квалификацию, с водителями из согласованного списка;
- перевозка осуществляется по квалифицированным маршрутам, спланированным на основе оценки рисков.

Журнал

Осенью 2010 года вышел в свет первый номер отраслевого журнала «Новости GMP».

Печатное издание адресовано, прежде всего, профессиональному сообществу, руководителям фармацевтических компаний, специалистам фармацевтической отрасли, а также широкому кругу читателей.

Начиная с 2017 года журнал стал издаваться и в версии на английском языке под названием «CIS GMP news», а с приходом нового партнера «Медиа-Фарм Новости» и при поддержке ФБУ «ГИЛС и НП» с 2019 г. англоязычное печатное издание «CIS GMP news» начинает выпускаться в двуязычном формате для разных регионов мира.

В сентябре 2019 г. вышел спецвыпуск журнала под названием «Лекарственные средства и надлежащие практики GxP», который по своей сути является сборником актуальных экспертных статей, связанных с различными надлежащими практиками в сфере обращения лекарств, начиная с этапа их разработки и вплоть до реализации готовой продукции конечному потребителю.

Основная цель журнала – распространение информации об основных событиях фармацевтической отрасли, о том, как работают современные предприятия фармпрома и модернизации фармпроизводств, о комплексе стандартов надлежащих практик GxP, о возможностях и решениях в области обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарств.

Более подробно о проекте «Новости GMP» см. *gmpnews.ru/about*

Медиа-партнерство

Медиа-партнерство – один из способов сотрудничества с проектом «Новости GMP», который мы предлагаем всем заинтересованным компаниям и структурам, учебным центрам, конференциям, выставкам, журналам, газетам, интернет-порталам и другим средствам массовой информации.

Мы также расширяем наше партнерство со специалистами и экспертами фармацевтической индустрии, которые хотели бы опубликовать экспертные статьи в сфере обращения лекарственных средств на страницах наших печатных изданий.

Очень важным для нас является информационное сотрудничество с пресс-службами и пресс-центрами предприятий как в новостном, так и в репортажном формате.

Сегодня наш проект состоит из новостных интернет-порталов GMPnews.Ru (на русском языке) и GMPnews.Net (на английском языке), событийных ресурсов GMPevents.Ru и GMPevents.Net, а также печатных изданий – журналов «Новости GMP», «CIS GMP news» и специального выпуска «Лекарственные средства и надлежащие практики GxP».

Это позволяет быстро и эффективно распространять информацию наших партнеров в разных форматах и на разных языках! Публикуемые новости, ежедневно рассылаются по 9,0 тыс. подписчикам, а также транслируются в агрегаторах новостей и социальных сетях.

Мы всегда открыты к сотрудничеству и партнерству!

Контактная информация в Москве:
телефон: +7(903)635-47-27, E-mail: i.novikova@gmpnews.net

pharmtech & ingredients

Международная выставка
оборудования, сырья и технологий
для фармацевтического производства

19–22.11.2019

Россия, Москва
МВЦ «Крокус Экспо»

Получите билет по промокоду

GMP19

pharmtech-expo.ru

Организатор
+7 (499) 750-08-28
pharmtech@ite-expo.ru

При поддержке

МИНПРОМТОРГ РОССИИ

GMP IV ВСЕРОССИЙСКАЯ GMP-КОНФЕРЕНЦИЯ

IV ВСЕРОССИЙСКАЯ GMP-КОНФЕРЕНЦИЯ

с международным участием

23-25 СЕНТЯБРЯ 2019

СВЕТЛОГОРСК, КАЛИНИНГРАДСКАЯ ОБЛАСТЬ

1000+ участников

110+ спикеров

300+ руководителей

470+ организаций

Генеральный партнер

Фармстандарт

Стратегические партнеры

Гедеон Рихтер

Roche

Официальные партнеры

Pharma Sintez ФАРМАСИНТЕЗ

AMGEN

Региональный партнер

МИРАМИСТИН

ЭКОБАЛТИК БИЗНЕС ПАРК

Генеральный информационный партнер

Новости GMP

Языки: русский, английский

www.gosgmp.ru

На правах рекламы