

УДК 615.2:658.562

В. М. Толочко, Ю. П. Медведєва, І. В. Шишкіна

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету*

СИСТЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ТА КОНТРОЛЮ ЗА БЕЗПЕКОЮ ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЄВРОПЕЙСЬКОМУ СОЮЗІ

З метою досягнення подальшої гармонізації системи забезпечення якості лікарських засобів та контролю за безпекою їх використання з міжнародними стандартами авторами було проаналізовано функціонування цієї системи у ЄС на 2-ох рівнях: загальноєвропейському і на рівні окремої країни-члена ЄС (на прикладі Італії), та зроблено окремі пропозиції щодо подальшого реформування системи забезпечення якості лікарських засобів і фармацевтичного нагляду в Україні.

Ключові слова: контроль якості лікарських засобів; фармацевтичний нагляд; фармацевтичний моніторинг; міжнародні стандарти якості

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Одним з ключових завдань подальшого розвитку фармацевтичної галузі України є забезпечення міжнародних стандартів якості лікарських засобів (ЛЗ), системи нагляду за якістю ЛЗ, зареєстрованих на території України, а також ефективного функціонування системи фармацевтичного нагляду. Тому заслуговує на увагу досвід вирішення цих питань за кордоном.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Згідно з даними аналізу вітчизняних законодавчих документів, за останні роки в Україні були проведені серйозні дії, спрямовані на розвиток вітчизняної фармацевтичної галузі і забезпечення європейських стандартів на усіх етапах виробництва, контролю якості та обороту ЛЗ [2, 5].

На сьогодні відбувається активне обговорення нових проектів низки важливих законодавчих документів, які стосуються фармацевтичної галузі: законів України «Про лікарські засоби», «Про рекламу», наказу МОЗ «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування».

З метою реформування та розвитку системи державного контролю якості ЛЗ в Україні відповідно до європейських норм Державною інспекцією з контролю якості ЛЗ МОЗ України було запропоновано проект Концепції реформування та

розвитку системи державного контролю якості лікарських засобів на 2010–2012 рр.

Для успішної реалізації поставлених завдань доцільно враховувати досвід забезпечення та контролю якості ЛЗ в ЄС та на прикладі окремих країн.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Аналізуючи нормативні документи ЄС та українське законодавство стосовно питання, що досліджується, було визначено, що за положеннями, які покладено в основу діючої системи забезпечення якості та безпеки використання ЛЗ в ЄС, українська система має низку суттєвих відмінностей.

По-перше, вітчизняна система контролю якості ЛЗ за багатьма аспектами, як і раніше, акцентована на контролі якості кінцевого продукту на відміну від європейської, сконцентованої на контролі умов виробництва [3, 5].

Щодо європейської системи фармацевтичного нагляду, яка забезпечує безпеку використання та контроль за ефективністю ЛЗ, то ця система передбачає не тільки моніторинг, але й рішучі дії, спрямовані на захист здоров'я населення [1, 7, 14].

В Україні нагляд за побічними реакціями ЛЗ здійснюється відповідно до наказу МОЗ № 898 від 27.12.2006 р. «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування». Новий проект цього законодавчого

© В. М. Толочко, Ю. П. Медведєва, І. В. Шишкіна, 2011

документа, складений з урахуванням міжнародних стандартів, носить назву «Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями / відсутністю ефективності лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» і зараз знаходиться в стадії обговорення [4].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цієї статті є визначення основних ключових засад, що гарантують належне функціонування європейської системи забезпечення якості та безпеки використання ЛЗ на загальноєвропейському рівні і на рівні окремої держави-члена ЄС, для з'ясування корисних пропозицій щодо реформування вітчизняної фармацевтичної галузі. Як окрему державу-члена ЄС було обрано Італійську Республіку, оскільки, за даними міжнародних експертів, саме італійський фармацевтичний ринок має найнижчий середній ризик фальсифікованих ЛЗ (близько 0,1 %) у порівнянні із загальноєвропейським рівнем ризику, що складає близько 1%, і загальносвітовим — близько 6–7% [8].

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Характеристика загальноєвропейської системи забезпечення якості та контролю за безпекою використання ЛЗ

Сучасна система забезпечення якості, контролю за безпекою використання ЛЗ та фармацевтичного нагляду в усіх країнах ЄС здійснюється на 2-ох рівнях — загальноєвропейському та національному, які інтегровано та узгоджено співпрацюють на усіх етапах. Одним з ключових механізмів, що забезпечує функціонування цієї інтегрованої системи контролю якості лікарських засобів, є Європейська фармакопея, яка була розроблена на другому етапі європейської інтеграції в 1964 р. і являла собою перший крок у створенні єдиного європейського законодавчого простору у сфері ЛЗ.

На сьогодні основним органом, що відповідає за створення та постійну доробку Європейської фармакопеї, є Європейський директорат з якості лікарських засобів (European Directorate for the Quality of Medicines EDQM). Він набув свого теперішнього статусу в 1996 році і включає Технічний секретаріат Комісії Європейської фармакопеї, який на протязі тривалого часу носив назву безпосередньо Європейської фармакопеї і був заснований у 1964 р. силами Конвенції з розробки Європейської фармакопеї, та інші, нещодавно сформовані служби підтримки, які належать до Комісії Європейської фармакопеї: Служба оцінки придатності фармакопейних статей і Єв-

ропейська мережа офіційних контрольних лабораторій (ЄМОКЛ) лікарських і ветеринарних засобів (організовані в 1995 р.).

Таким чином, EDQM відповідає за функціонування Технічного секретаріату Комісії Європейської фармакопеї, який виконує такі функції:

- підготовка, опублікування прийнятих текстів фармакопейних статей (версій для друку, CD і Інтернету) і розповсюдження Європейської фармакопеї та інших споріднених публікацій;
- експериментальна перевірка інформації, наданої у фармакопейних статтях, у лабораторних умовах, аналітичні дослідження та сумісні дослідження зі встановлення хімічних, біологічних еталонів і еталонних препаратів Європейської фармакопеї;
- виготовлення, регулювання обороту і розсилання еталонних речовин Європейської фармакопеї;
- організація регулярних конгресів щодо нових наукових і технічних питань, пов'язаних з Європейською фармакопеєю [1, 9–10].

Зокрема, EDQM координує діяльність Європейської мережі офіційних контрольних лабораторій ЛЗ. Ця діяльність була розпочата за запитом ЄС і є необхідною для формування взаємної довіри між європейськими країнами до виконання контрольних аналізів ЛЗ, а також для забезпечення усіх хворих в ЄС препаратами однакової якості. Ця мережа відкрита для усіх країн, що підписали Конвенцію про створення Європейської фармакопеї, а також для країн-спостерігачів Європейської фармакопейної комісії і на сьогодні об'єднує більше 100 офіційних контрольних лабораторій приблизно в 40 країнах, які проводять незалежний аналіз з дотриманням абсолютної конфіденційності. Всі офіційні лабораторії виробили єдиний підхід до впровадження систем забезпечення якості ЛЗ, що є особливо важливим для активації взаємного обміну результатами і даними аналізів (серійне виробництво біологічних препаратів, ринковий нагляд за зареєстрованими препаратами і т. д.) [6].

Ще однією важливою функцією EDQM є організація загальних наглядових ринкових досліджень за фармацевтичною продукцією, що розповсюджуються на ринку ЄС, а також дослідження деяких біологічних продуктів (препаратів крові та вакцин) стосовно розробки в офіційних контрольних лабораторіях європейських методик для їх дослідження.

У сфері контролю за ЛЗ у 1993 р. було засновано спеціалізоване незалежне агентство ЄС — Європейське агентство лікарських засобів (European Medicines Agency EMA). Серед

багатьох завдань, які виконує ця структура, основними є координація національної політики країн ЄС, урахування національних інтересів і усунення різниць, що існують між країнами ЄС у різних галузях. Це знайшло своє відображення і в законодавстві ЄС стосовно ЛЗ, при впровадженні якого була необхідна розробка й прийняття значної кількості директив і постанов, спрямованих на узгодження національних законодавств про ЛЗ країн ЄС [10, 13].

На сьогодні основні принципи європейського законодавства у фармацевтичному секторі викладено в Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту і Ради ЄС від 6.11.2001 р. «Про звід законів Союзу відносно лікарських засобів для людини». Цей законодавчий документ упроваджує також систему фармакологічного нагляду, що забезпечує прийняття відповідних регулюючих рішень стосовно ЛЗ, зареєстрованих на території ЄС, на основі отриманої інформації про побічні ефекти цих ЛЗ в умовах їх звичайного застосування. Ця система використовується для збору даних, необхідних для здійснення нагляду за лікарськими препаратами, особливого контролю стосовно побічних реакцій, а також для проведення наукової оцінки цієї інформації. Крім того, система забезпечує вивчення усіх отриманих даних про неналежне використання ЛЗ і випадки зловживання ними, що може вплинути на оцінку корисності, та ризику, пов'язані з їх застосуванням.

Згідно із законодавчими вимогами, кожна держава ЄС повинна гарантувати, що всі побічні реакції на зареєстровані ЛЗ, що спостерігаються на її території, будуть зареєстровані і про них буде повідомлено в ЕМЕА, а також особі (фірмі, компанії), яка відповідає за розміщення ЛЗ на ринку, не пізніше 15 днів після отримання подібної інформації. Таким чином, національні системи фармакологічного нагляду країн-членів ЄС повинні забезпечувати дотримання загальноєвропейських стандартів.

Значну роль у зборі інформації про побічні ефекти ЛЗ, безпеку їх використання, наукову оцінку отриманої інформації і, завдяки цьому, в захисті здоров'я населення відіграє Європейська інтернет-мережа фармацевтичного нагляду Eudra, яку було засновано ЕМЕА в грудні 2001 року. Наукова оцінка інформації здійснюється регуляторними європейськими органами, які контролюють належне використання ЛЗ в усіх країнах ЄС. Eudra містить рапорти, що надходять від національних агенцій по ЛЗ та фармацевтичних підприємств стосовно усіх побічних ефектів ЛЗ, які зареєстровано на території ЄС [1, 7, 12, 14].

Система забезпечення якості та контролю за використанням ЛЗ на національному рівні на прикладі Італійської Республіки

Основним органом, який відповідає за забезпечення якості та здійснення відповідного контролю за використанням ЛЗ в Італійській Республіці, є Італійська агенція з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco AIFA), яка гарантує, по-перше, проходження належного процесу реєстрації ЛЗ відповідно до процедури, передбаченої європейськими нормативами. Згідно з європейським законодавством ця процедура може відбуватися на двох рівнях — національному та загальноєвропейському. При централізованій процедурі рішення про видачу дозволу на маркетинг приймає Європейська комісія на основі висновку, наданого ЕМЕА. Рішення Європейської комісії є обов'язковим для усіх країн-членів ЄС. Централізована процедура є обов'язковою для ЛЗ, отриманих за допомогою біотехнологічних методів, а також для ЛЗ, які містять нові активні субстанції, або які використовують для лікування СНІДу, онкологічних захворювань, рідких захворювань і деяких інших видів нозології. Децентралізовану процедуру засновано на визнанні національним регуляторним органом однієї з країн-членів ЄС дозволів, виданих відповідними органами інших країн-членів ЄС.

У той же час АІФА сумісно з Науково-технічною комісією (Commissione Tecnico Scientifica CTS) та експертами Вищого інституту охорони здоров'я (Istituto Superiore di Sanit ISS) шляхом проведення хіміко-фармацевтичних, біологічних, хіміко-токсикологічних і клінічних досліджень гарантує забезпечення якості, безпеки та ефективності усіх зареєстрованих ЛЗ.

АІФА забезпечує еквівалентність італійської системи фармацевтичного інспектування відповідним системам інших країн ЄС і гарантує виконання розпорядження ІХ-ї законодавчої директиви № 219 від 24.04.2006 р. стосовно інспектування діяльності суб'єктів фармацевтичної діяльності, їх реєстрації і наявності відповідних документів для здійснення цієї діяльності. Для гарантування якості та безпеки використання ЛЗ АІФА здійснює інспекторські перевірки за такими напрямками:

- дотримання умов GCP при експериментальних та клінічних дослідженнях ЛЗ;
- нагляд та контроль виробників фармацевтичної продукції відносно забезпечення якості виробництва сировини та ЛЗ і відповідності виробництв нормам GMP;
- дотримання усіх норм національного та європейського законодавства, які регулюють

дистрибуцію, експорт та імпорт, роздрібну реалізацію ЛЗ, а також відповідне функціонування усіх систем фармацевтичного забезпечення населення у випадку надзвичайних ситуацій [8–9, 13].

В основу діючої на сьогодні національної системи фармацевтичного нагляду Італійської Республіки покладено роботу Національної мережі фармацевтичного нагляду (Rete Nazionale di Farmacovigilanza RNF). Починаючи з 2001 року ця інтернет-мережа забезпечує, з одного боку, управління, збір та аналіз інформації про побічні ефекти ЛЗ, а з іншого — розповсюдження інформації, яка забезпечує безпеку їх використання безпосередньо від AIFA. Ця національна інтернет-мережа, крім AIFA, залучає 204 локальні офіси Національної санітарної служби, 112 лікарень, 38 науково-дослідних інститутів і 561 промислове фармацевтичне підприємство. З 2006 року діяльність системи фармацевтичного нагляду було посилено шляхом консолідації цієї національної мережі (із включенням регіональних центрів) із загальноєвропейською системою фармацевтичного нагляду Eudra і ВООЗ для здійснення міжнародного моніторингу ЛЗ. Нова система безпеки RNF забезпечує її функціонування як закритої системи, для входу в яку необхідно введення спеціального логіна та пароля.

У межах цієї національної мережі виділено групу ЛЗ, які підлягають особливому нагляду і для яких періодично здійснюється поглиблений аналіз отриманої інформації про побічні ефекти, що виникли при використанні цих ЛЗ. У цю групу вносять нові ЛЗ, ЛЗ, для яких були зареєстровані певні серйозні побічні ефекти, та ті ЛЗ, для яких було нещодавно змінено показання до терапевтичного застосування, дозування або форму випуску. AIFA періодично оновлює перелік цих препаратів, для яких є обов'язковим надсилання інформації про усі побічні реакції, що спостерігалися при їх застосуванні, навіть якщо ці реакції були несерйозними.

Наукова оцінка періодичних рапортів про безпеку ЛЗ є інтегральною частиною моніторингу фармацевтичної безпеки ЛЗ. У цих рапортах акумульовано відносну інформацію про загальну безпеку ЛЗ з моменту його появи на світовому ринку, а також критичну наукову оцінку та постійне оновлення даних за параметром користь/ризик при застосуванні ЛЗ.

AIFA відіграє також ключову роль при встановленні цін на ЛЗ та здійсненні реімбурсації вартості деяких ЛЗ населенню. Визначення ціни на ЛЗ, вартість яких підлягає реімбурсації Національною медичною службою, здійснюється шляхом укладання угоди між AIFA і виробника-

ми ЛЗ, що здійснюється на основі норм і критеріїв, визначених резолюцією CIPE 1/2/01 «Визначення критеріїв для затвердження цін на ЛЗ».

При оцінюванні ефективності та ціни ЛЗ AIFA здійснює співробітництво з Науково-технічною комісією (Commissione Tecnico Scientifica) та Комітетом з ціни та реімбурсації (Comitato Prezzi e Rimborso), а за даними щодо споживання та витрат населення на фармацевтичні товари — із Національною службою спостереження за споживанням ЛЗ (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali OsMed) [13].

Серед світових систем дистрибуції ЛЗ італійська система вважається однією з найнадійніших завдяки використанню оптичних етикеток, що дає можливість здійснення моніторингу шляху ЛЗ від виробника до роздрібною мережі і таким чином забезпечує належний захист споживачів від фальсифікованих ЛЗ. Однак одним з найбільш поширених способів розповсюдження контрафактних, а також незареєстрованих ЛЗ на території Італії є електронна комерція. Незважаючи на те, що практика дистанційної реалізації ЛЗ заборонена національним законодавством Італійської Республіки, завжди є можливість придбання ЛЗ на сайтах інтернет-аптек інших країн, в яких цей вид діяльності дозволений і досить популярний. Згідно з даними офіційних джерел, близько 50% ЛЗ, що були реалізовані через мережу Інтернет, є контрафактними. Тому нещодавно Європарламент схвалив план дій щодо жорсткої боротьби проти фальсифікованих ЛЗ. Серед заходів боротьби з фальсифікованими ЛЗ на першому місці стоїть суворе регулювання продажу ЛЗ саме через інтернет-аптеки. Також пропонується підвищити ступінь захисту на упаковках ЛЗ і надати національним агенціям з контролю якості ЛЗ право на своєчасне відкликання з торгового обігу небезпечних ЛЗ [8].

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Проблема подальшого реформування вітчизняної фармацевтичної галузі у фокусі євроінтеграції є досить актуальною, в тому числі й у системі забезпечення якості ЛЗ і контролю за безпекою їх використання.

Беручи до уваги те, що сьогодні відбувається активне обговорення низки важливих законодавчих документів, які регулюють вітчизняний фармацевтичний ринок, було проаналізовано європейську систему забезпечення якості ЛЗ і фармацевтичного нагляду і низку законодавчих актів, які регулюють її.

За даними досліджень з'ясовано низку рекомендацій, які, на думку авторів, доцільно вра-

ховувати при прийнятті нових редакцій законодавчих документів:

- подальша трансформація системи контролю якості ЛЗ у напрямку концентрації на контролі умов виробництва фармацевтичної продукції;
- затвердження на законодавчому рівні кримінальної відповідальності за виробництво фальсифікованих ЛЗ;
- підвищення прозорості вітчизняної системи дистрибуції шляхом упровадження системи оптичних етикеток, використовуючи приклад Італії;
- реформування вітчизняної системи фармакологічного моніторингу шляхом подальшого вдосконалення роботи системи нагляду за побічними ефектами ЛЗ, процедури наукового оцінювання та системи зворотного зв'язку шляхом створення електронної мережі фармацевтичного нагляду за європейським прикладом.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Говорков А. В. Система организации фармакологического надзора в странах ЕС / А.В. Говорков // Поствакцинальные реакции и осложнения. — 2000. — № 4 (10). — Режим доступу до журн.: <http://medi.ru/doc/15b1003.htm>.
2. Закон України «Про лікарські засоби» // ВВР. — 1996. — № 22. — Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=123%2F96-%E2%F0>.
3. Наказ Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України № 339 від 21.09.2010 р. «Про затвердження Порядку контролю за додержанням Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами». — Режим доступу: <http://www.uphiq.org/ru/service/docs/17112010-1>.
4. Наказ МОЗ № 898 від 27.12.2006 р. «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування». — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061227_898.html.
5. Постанова КМУ № 275 від 17.03. 2010 р. «Деякі питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів». — Режим доступу: <http://diklz.gov.ua/document/postanova-kmu-vid-17-bereznua-2010-r-n-275-deyaki-pitannya-zdiisnennya-derzhavnogo-kontroly>.
6. Списер Ж.-М. Роль сети официальных контрольных лабораторий в системе контроля качества и допуска лекарственных средств на рынок Евросоюза / Ж.-М. Списер // Вестник Росздравнадзора. — 2010. — № 6. — Режим доступу до журн.: <http://www.remedium.ru/section/health/detail.php?ID=42670>.
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 // Official Journal of the European Communities EN. — 2001. — L 311/67. — Режим доступу: http://www.webapteka.ru/expert_docs/pub59/.
8. Le minacce alla qualita' del farmaco. — Режим доступу: <http://www.farmacia.it/cgi-bin/dbnews/dnrun.cgi?newsid=rdm9116>.
9. L'Europa dei farmaci. — Режим доступу: http://www.coe.int/t/dc/files/themes/pharmacopec/default_it.asp.
10. Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality. — Open University Press, 2004. — 394 p. — Режим доступу: <http://www.euro.who.int/document/E83015.pdf>.
11. Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 // Official Journal of the European Union. — 2004. — Режим доступу до журн.: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>.
12. Status Report on EudraVigilance implementation ЕМЕА/МВ/472819/2009. — Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500017202.pdf.
13. <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/la-qualit%C3%A0-dei-farmaci>
14. http://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance/index_en.htm

УДК 615.2:658.562

В. М. Толочко, Ю. П. Медведева, И. В. Шишкина

СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И КОНТРОЛЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ

С целью достижения дальнейшей гармонизации с международными стандартами относительно системы обеспечения качества лекарственных препаратов и контроля за безопасностью их использования, авторами было проанализировано функционирование этой системы в ЕС на 2-х уровнях — общеевропейском и на уровне отдельной страны-члена ЕС (на примере Италии), а также сделаны отдельные предложения относительно дальнейшего реформирования системы обеспечения качества лекарственных препаратов и фармацевтического надзора в Украине.

Ключевые слова: контроль качества лекарственных препаратов; фармацевтический надзор, фармацевтический мониторинг; международные стандарты качества

UDC 615.2:658.562

V. M. Tolochko, Yu. P. Medvedyeva, I. V. Shishkina

SYSTEM OF QUALITY GUARANTEEING AND CONTROL OVER THE SAFETY OF MEDICAL PRODUCTS APPLICATION IN THE EUROPEAN COMMONWEALTH

The functioning of medical products quality guaranteeing system and the control over the safety of their use at 2 levels — at all-European and at the level of the individual state — the member of EU (on the example of Italy) has been analysed by authors with the object of achievement of further harmonization with the international standards, and also the individual propositions concerning the further reforming of medical products quality guaranteeing system and pharmacovigilance in Ukraine.

Key words: control of medical products quality; pharmacovigilance; pharmaceutical monitoring; international quality standards.

Адреса для листування:

НФаУ, кафедра УЕФ ІПКСФ, пл. Повстання 17,
м. Харків, Україна, 61001.
Тел.(факс) (057) 732-75-58.
e-mail: name_julia@ukr.net

Надійшла до редакції:

19.05.2011