

УДК 661.12: 616.24-002.5

О.І. Гризодуб, Ю.В. Підпружников, С.М. Коваленко, С.Ю. Данильченко  
 ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»  
 Національний фармацевтичний університет

## ПРОГРАМА ПОПЕРЕДНЬОЇ КВАЛІФІКАЦІЇ ВООЗ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ВИХОДУ НА СВІТОВИЙ РІВЕНЬ ДЛЯ ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*У статті розкривається проблема боротьби з туберкульозом (ТБ), а також проблема надійного та доступного лікарського забезпечення протитуберкульозними препаратами (ПТП) для лікування цієї хвороби. Розкрита роль Програми попередньої кваліфікації (прекваліфікації, ПК) лікарських засобів (ЛЗ) ВООЗ у вирішенні цих проблем та процедура закупівлі і постачання ЛЗ у рамках цієї Програми. Також у статті відображені проблеми участі у Програмі ПК ВООЗ для вітчизняних виробників і можливості, що відкриваються перед ними, після проходження прекваліфікації ВООЗ.*

*Ключові слова:* прекваліфікація, туберкульоз, протитуберкульозний ЛЗ.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У 2008 році в світі зареєстровано 5,72 млн. нових випадків і рецидивів ТБ (85 чол./100 тис. населення), з яких 2,7 млн. є виділителями бактерій. Фактична кількість (разом з незареєстрованими) нових хворих на ТБ набагато більша і оцінюється в 9,4 млн. чол. (140 чол./100 тис. населення), з яких 4,3 млн. – виділителі бактерій, а 1,4 млн. чол. (22 %) хворіють інфекцією ТБ/ Синдром набутого імунodefіциту (СНІД). Щорічно від ТБ вмирає 1,8 млн. чол., з них 0,5 млн. – від поєднання ТБ і СНІДу [3]. За рівнем захворюваності на ТБ лідирують Індія, Китай, Індонезія, Нігерія, Бангладеш, Пакистан. Начастку 22 країн, що розвиваються, та країн з перехідною економікою припадає 80 % усіх випадків захворювань на ТБ. Відзначимо, що 12 місце в цьому списку займає Російська Федерація, яка випереджає близьку їй по населенню Бразилію (15 місце). Ситуація в Україні, з урахуванням значно меншого населення, не набагато краще – ТБ давно вже набув характер епідемії.

У Європейському Союзі проблема боротьби з ТБ є пріоритетною не тільки для найбільш розвинених членів: Болгарії, Латвії, Литви, Естонії, Румунії, але і для деяких більш багатих країн, де поширене поєднання ТБ та вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ)/СНІД. У той же час, проблема боротьби з ТБ є пріоритетною для всіх країн

СНД, а також Туреччини. Відзначено, що захворюваність на ТБ зазвичай корелює з рівнем безробіття в країні і збільшується при кризах [3].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДЖЕРЕЛ І ПУБЛІКАЦІЙ

Ефективність лікування ТБ залежить від багатьох факторів, серед яких важливе місце займає наявність і використання доступних ПТП гарантованої якості [3]. Кошти на виробництво та закупівлю таких ЛЗ виділяє Організація Об'єднаних Націй (ООН) через Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ). Ці фінансові кошти повинні бути використані на закупівлю якісних ЛЗ.

ЛЗ гарантованої якості можна зробити тільки на підприємствах, що працюють в умовах належної виробничої практики (GMP). Вимоги GMP є обов'язковими для підприємств розвинених країн, і виробити на них ЛЗ для лікування ТБ не становить труднощів. Проте собівартість таких ЛЗ є високою, враховуючи високий рівень заробітної плати в цих країнах. Це робить ЛЗ, вироблені в розвинених країнах, малодоступними для інших країн, які схильні до високої захворюваності на ТБ. З іншого боку, ПТП мають обмежений попит на ринках розвинених країн через те, що ТБ в цих країнах не настільки поширений.

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Очевидним рішенням цієї проблеми є розміщення виробництва ПТП в країнах, що роз-

© О. І. Гризодуб, Ю. В. Підпружников, С. М. Коваленко,  
 С. Ю. Данильченко, 2012

виваються, і країнах з перехідною економікою. Це суттєво здешевлює їх собівартість. Так, в Україні вартість вітчизняних препаратів-дженериків (а переважна більшість ПТП є дженериками) у кілька разів нижче вартості аналогічних препаратів з розвинених країн. Закупівля дешевих ПТП дозволяє набагато ефективніше використовувати кошти, що виділяються ООН на боротьбу з ТБ. Однак закупівля ПТП в країнах, що розвиваються, і країнах з перехідною економікою має і свої значні мінуси, основними з яких є наступні. По-перше, в цих країнах лише обмежена кількість фармацевтичних підприємств працює в умовах GMP. По-друге, відповідно до підходу ВООЗ, сертифікати GMP видаються національними контролюючими органами (НКО) і тому, взагалі кажучи, мають визнання тільки в країнах, де їх видали. Нерідкі випадки, коли підприємства, атестовані з GMP НКО країн, що розвиваються, не проходили (або не проходили автоматично) атестацію з GMP в НКО розвинених країн. По-третє, вимоги НКО до якості ЛЗ в країнах, що розвиваються, далеко не завжди відповідають вимогам провідних світових фармакопей (Європейська, Британська, Японська, США). По-четверте, дженерики, вироблені в країнах, що розвиваються, далеко не завжди мають доведену біоеквівалентність з оригінальними препаратами. Таким чином, складається парадоксальна ситуація з ПТП гарантованої якості: робити в розвинених країнах їх економічно невигідно, а в інших країнах ненадійно.

Відзначимо, що ця проблема є спільною не тільки для ТБ, але й для інших пріоритетних для ВООЗ захворювань: СНІДу, малярії, грипу і т.п. [7]. Для вирішення її за підтримки ООН в рамках ВООЗ створено Програму ПК ЛЗ, яка багато в чому аналогічна процедурі реєстрації ЛЗ у розвинених країнах.

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цієї роботи є розкриття проблеми боротьби з ТБ, а також проблеми надійного, доступного забезпечення ПТП для лікування цієї хвороби.

#### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основне завдання Програми ПК ЛЗ - відібрати ті підприємства і препарати в країнах, що розвиваються, які витримують необхідні вимоги до виробництва і якості ЛЗ, встановлені ВООЗ, для вирішення проблеми боротьби з певними типами захворювань.

Програма ПК була розпочата у 2001 р. за підтримки ООН і Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ).

Ініціатором та координатором програми ПК є доктор Лембіт Раго, координатор з якості, безпеки, ефективності препаратів Департаменту основних лікарських засобів штаб-квартири ВООЗ [6]. Важливість цієї програми була підкреслена на 4-му Консультативному засіданні зацікавлених сторін в рамках Програми ВООЗ з прекваліфікації діагностичних засобів, лікарських препаратів і вакцин, що проходило 3 лютого 2009 р. у Женеві (Швейцарія) у штаб-квартирі ВООЗ [2]. Тільки в минулому році в рамках Програми ПК 44 ЛЗ було прекваліфіковано. Загальний список прекваліфікованих в рамках Програми препаратів на кінець 2009 р. склав 237 ЛЗ, які виробляються в 16 країнах світу [8]. Детально процедура ПК описана в серії технічних доповідей ВООЗ № 953, опублікованих у позаминулому році [9]. У 2007 р. один з провідних вітчизняних виробників ЛЗ - ЗАТ НВЦ «БХФЗ» (м. Київ) успішно пройшов інспектування з боку ВООЗ в рамках Програми ПК [1].

Необхідно пам'ятати, що прекваліфікація – безперервна процедура оцінки продукції і виробників. Сама процедура ПК включає в себе наступні етапи [7]:

1. ВООЗ визначає основні пріоритетні ЛЗ за відповідним типом захворювань. Ці ЛЗ беруться з переліку основних ЛЗ ВООЗ та/або його рекомендацій з лікування даного захворювання. Наприклад, в даний час до таких препаратів належать ПТП 2 лінії, потреба в яких на 2011 р. зазначена в таблиці 1.

Таблиця 1

#### ПРИБЛИЗНА ПОТРЕБА В ПТП 2-Ї ЛІНІЇ НА 2011 РІК (ТАБЛЕТКИ, КАПСУЛИ, АМПУЛИ) [4]

Група ЛЗ	Назва	Одиниці упаковок
Антибіотики	Амікацин	750 000
	Амоксицилін	1 375 000
	Капреоміцин	2 105 000
	Канаміцин	3 250 000
	Кларитроміцин	530 000
Фторхінолони	Левофлоксацин 250	31 250 000
	Левофлоксацин 500	9 250 000
	Моксифлоксацин	892 500
	Офлоксацин 200	4 700 000
	Офлоксацин 400	47 500
Карботіоаміди	Етіонамід	27 100 000
	Протіонамід	26 500 000
Бактеріостатичні	Циклосерин	46 500 000
	PASER	242 500
	PAS jars	10 850 000

2. ВООЗ публікує на веб-сайті Програми ПК і розсилає запрошення виробникам на подачу заявки з виразом зацікавленості у проведенні пре-

кваліфікації вибраних ЛЗ для можливості їхньої подальшої закупки у результаті тендерних процедур. Список таких ЛЗ додається, він вказаний на веб-сайті Програми ПК.

3. Підприємство складає досьє на ЛЗ за відповідною формою.

4. ВООЗ проводить попередню експертизу досьє із залученням Міжнародних експертів, в основному, з НКО країн з розвиненим фармацевтичним виробництвом.

5. ВООЗ проводить інспекторські перевірки виробництва на відповідність GMP.

6. За результатами експертизи досьє і інспекторських перевірок виробник представляє за необхідності додаткові дані і усуває недоліки в разі виявлення таких. При цьому ВООЗ проводить моніторинг і надає технічну підтримку.

7. При необхідності ВООЗ проводить інспектування клінічних баз, лабораторій і контрактних дослідницьких організацій, у яких проводились дослідження даного препарату.

8. Після того, як усунені зазначені недоліки, ВООЗ приймає рішення про прекваліфікацію виробника і ЛЗ, інформація про результати інспектування і список прекваліфікованих препаратів/підприємств/лабораторій розміщується на веб-сайті Програми ПК <http://www.who.int/prequal/>.

9. При необхідності проводиться незалежний контроль якості зразків прекваліфікованих ЛЗ в уповноважених ВООЗ лабораторіях для здійснення поточного моніторингу якості зазначених ЛЗ.

Технічну підтримку виробнику при проведенні прекваліфікації здійснює USP в рамках Програми сприяння якості лікарських засобів (PQM). Програма PQM здійснюється USP за фінансової підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (U.S. Agency for International Development, USAID), що є продовженням програми Лікарські засоби: Якість та інформація (USP Drug Quality and Information).

Програма PQM, зокрема, надає допомогу виробникам ПТП 2 лінії при проходженні ними ПК ВООЗ. Програма PQM не займається затвердженням заявки, що подається, але вона допомагає виробнику у процесі затвердження досьє ВООЗ. Це дозволяє підвищити якість досьє, підвищити готовність виробника до інспекторської перевірки, що прискорює процес прекваліфікації ВООЗ.

При цьому вирішуються такі питання [5]:

1. Надання допомоги у складанні досьє, що подаються, на ПТП 2 лінії і рекомендацій у процесі підготовки до ПК ВООЗ.

2. Взаємодія з виробником при підготовці та подачі досьє до групи фахівців ВООЗ з ПК.

3. Оцінка дотримання стандартів GMP для підготовки виробників до аудиторської перевірки.

4. Контроль якості ПТП, що заявляється. При цьому PQM здійснює відбір проб ПТП, що заявляється, проводить повний аналіз за відповідною монографією USP-NF, складає звіт за результатами інспекторської перевірки на відповідність GMP і вимогам монографії USP-NF.

5. Подальший супровід і підтримка заявки (надання інформації за вимогами ВООЗ і строками подачі заявки; передача інформації виробникам, виділення співробітників Програми для відповіді на питання; регулярна передача інформації у ВООЗ і Глобальну Службу Забезпечення ПТП (Global Drug Facility, GDF) з приводу стану підготовки досьє).

Дуже важливим є те, що PQM надає свою допомогу виробникам ЛЗ на всіх етапах прекваліфікації на безкоштовній основі.

Закупівлею і постачанням ЛЗ в рамках ВООЗ займається GDF, що укладає контракти з виробниками, погоджує ціни та можливі обсяги виробництва ЛЗ. Система формування цін:

- ВООЗ (в основному, в GDF) обговорюють пільгові ціни з виробниками, які обираються на конкурсній основі з числа виробників, що пройшли прекваліфікацію ВООЗ або виробників з розвинених країн;
- виробники підписують контракти з агентствами по закупівлям і, в підсумку, з країнами-споживачами ПТП;
- середній час виконання замовлення з моменту його розміщення – 3-6 міс.
- GDF є службою, яка не тільки здійснює закупівлі ПТП, але й надає також цілий пакет послуг:
- проводить моніторинг, формує попит і пропозиції на ПТП;
- на конкурсній основі залучає підрядні організації (Агентство з закупівель, Лабораторії контролю якості і т.п.) для вирішення ряду завдань;
- видає гранти ПТП 1 лінії з урахуванням якості діяльності програм боротьби з ТБ у відповідній країні. Так, до 2009 р. затверджені проекти в 60 країнах.

У результаті діяльності GDF з 2001 року надано лікування 15,2 млн. пацієнтів, 88 країн отримали ПТП 1 лінії і 62 країни - ПТП 2 лінії.

Оцінимо ті проблеми, з якими можуть зустрітися вітчизняні виробники (і, ширше, виробники країн СНД) у рамках Програми ПК ВООЗ для ПТП 2 лінії.

1. Вимоги GMP. Часто фармвиробники побоюються, що участь у Програмі ПК може зажадати від них значних матеріальних витрат для забезпечення відповідності зазначеним вимогам.

Слід, однак, відзначити високий рівень вітчизняної Інспекції GMP, яка є безумовним лідером серед країн СНД. Жоден виданий нею сертифікат ще не був поставлений під сумнів європейськими країнами. Тому можна впевнено очікувати, що наші підприємства, які мають сертифікати GMP, будуть задовольняти вимоги ПК ВООЗ. Крім того, зі вступом Держлікінспекції МОЗ України до Міжнародної системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S) з початку 2011 року (рішення про це було прийнято в Куала-Лумпур на засіданні Виконавчого Комітету PIC/S 8 листопада 2010 року), процедура визнання українських сертифікатів в найближчому майбутньому має значно спроститися.

2. Вимоги до якості досьє, що надається. Досьє, що надається, повинно спиратися на формат Загального технічного документа (CTD, Common Technical Document) і вимоги ПК ВООЗ до якості ЛЗ. Однак, наші провідні підприємства давно вже працюють у форматі CTD, а вимоги Державної Фармакопеї України (ДФУ) гармонізовані з Європейською Фармакопеею (ЄФ). Тому й тут не можна очікувати якихось непереборних труднощів для наших провідних виробників.

3. Вимоги до якості вихідних субстанцій та допоміжних речовин. Субстанції та допоміжні речовини, що використовуються, повинні відповідати вимогам провідних фармакопей. ДФУ гармонізована з ЄФ, тому тут, здавалося б, немає труднощів для вітчизняних виробників. Однак субстанції повинні не тільки відповідати вимогам ДФУ-ЄФ, але і мати Сертифікат відповідності монографії ЄФ (або що-небудь аналогічне).

4. Вимоги біоеквівалентності. Заявлені ПТП повинні бути терапевтично еквівалентні оригінальним препаратам. Дана вимога є однією з найскладніших для вітчизняних виробників, оскільки значна частина вітчизняних препаратів-дженериків (і, ширше, препаратів-дженериків країн СНД), не мають підтвердженої біоеквівалентності до оригінальних препаратів.

Можливі випадки, коли заявляється вітчизняний ПТП, що не буде еквівалентним оригінальному, хоч і зареєстрований в Україні (та інших країнах СНД). У цьому випадку всі витрачені раніше при ПК ресурси пропадут даремно, оскільки даний препарат треба знімати з виробництва, або, як мінімум, робити відповідні суттєві зміни (складу, технології, методів аналізу та ін.), які, як правило, все одно ведуть до необхідності повторної реєстрації препарату.

Однак у цій неприємній ситуації для підприємств є й позитивне зерно, оскільки від біоеквівалентних препаратів все одно треба звільнятися. І чим швидше, тим краще. Мабуть, перш ніж проходити Програму ПК, підприємству необхідно спочатку провести дослідження на біоеквівалентність ПТП, що заявляється. Для цього в Україні вже давно є відповідні лабораторії визаного європейського рівня. Варто зауважити, що дослідження на біоеквівалентність не потрібні для ін'єкційних ЛЗ.

5. Невизначеність тендеру. Проходження ПК ВООЗ не гарантує вітчизняному виробнику те, що саме у нього проведуть закупку ПТП 2 лінії, оскільки вибір виробника проводиться на умовах тендера.

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Описані вище проблеми є далеко не вичерпними для участі вітчизняних виробників у Програмі ПК ВООЗ ПТП 2 лінії. А що вона реально дає позитивного для підприємств? Можливо, взагалі не треба в ній брати участь? Навіщо нам потрібен світовий ринок? Врешті-решт, ринок СНД досить великий, і на ньому поки ще можна продавати ті ж препарати без всякої прекваліфікації, без вимог GMP, без доведеної біоеквівалентності і з субстанціями і допоміжними речовинами негарантованої якості.

Однак така ситуація буде тривати недовго. Вже зараз органи країн СНД, що реєструють ЛЗ, вводять вимоги наявності GMP і біоеквівалентності. А вимоги вітчизняної Інспекції GMP практично не відрізняються від вимог інспекцій розвинених країн. Не дарма Українська Інспекція була прийнята до PIC/S. Та й по біоеквівалентності позиція Державного експертного центру МОЗ України стає все більш жорсткою. Те ж саме відноситься до якості субстанцій та допоміжних речовин. Недалеко той час, коли для підприємств, які не відповідають міжнародним вимогам, буде закритий не тільки світовий ринок, а й ринок країн СНД і України. Тому, якщо підприємство хоче мати майбутнє, воно має розвиватися.

Перехід на вимоги GMP і сучасне реєстраційне досьє вимагає не тільки великих коштів на саме переоснащення, а й великих коштів на залучення фахівців, які проведуть аудит. І тут Програма ПК ВООЗ для ПТП 2 лінії надає просто унікальні можливості. І ці унікальні можливості пов'язані, в значній мірі, з технічною допомогою, що пропонується Програмою PQM USP.

Проходження підприємством ПК ВООЗ, незалежно від того, буде воно чи не буде в подаль-

шому продавати ВООЗ ПТП, дозволяє вивести підприємство на міжнародний рівень, який в майбутньому значно полегшить для нього реєстрацію препаратів в інших країнах, перш за все, у країнах, що розвиваються і в країнах з перехідною економікою. У звичайних умовах залучення фахівців USP для надання такої допомоги коштує дуже великих грошей. А в даному випадку, в рамках проекту PQM з надання технічної допомоги в підготовці до ПК ВООЗ ПТП 2 лінії, така допомога надається підприємству безкоштовно.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. БХФЗ в программе преквалификации ВОЗ — подробности из первых рук // Ежедневник «Аптека». – 2007, № 605 (34).
2. ВОЗовские парадигмы. 4-е Консультативное заседание участвующих сторон в рамках Программы ВОЗ по преквалификации // Ежедневник «Аптека». – 2009, № 685 (14).
3. Д. Д. Пашкевич (офис ВОЗ в Российской Федерации). Туберкулез в Российской Федерации // доклад на Симпозиуме «Повышение доступности качественных противотуберкулезных препаратов второй линии». – Москва, 12-16 апреля 2010 г.
4. Каспарс Лунте (Руководитель группы по МЛУ-ТБ GDF). GDF: Закупки и поставки ЛС // Доклад на Симпозиуме «Повышение доступности качественных противотуберкулезных препаратов второй линии». – Москва, 12-16 апреля 2010 г.
5. Кеннеди М. Чибве (Старший советник Программы «Продвижение качества ЛС»). Техническое содействие производителям ПТП 2 линии. Программа PQM (Продвижение качества ЛС) // Доклад на Симпозиуме «Повышение доступности качественных противотуберкулезных препаратов второй линии». – Москва, 12-16 апреля 2010 г.
6. Лембит Раго (координатор программы преквалификации лекарственных средств) Преквалификация лекарств, используемых для лечения приоритетных заболеваний // Доклад на Советании «ЛЕКСЕТЬ». – Иссык-Куль, Кыргызстан, 13-14 сентября 2004 г.
7. Тони Гулд (менеджер ВОЗ, Программа предварительной квалификации ЛС). Повышение качества и доступности противотуберкулезных препаратов второй линии – роль Программы преквалификации ЛМ // Доклад на Симпозиуме «Повышение доступности качественных противотуберкулезных препаратов второй линии». – Москва, 12-16 апреля 2010 г.
8. WHO prequalification of medicines programme (PQP): facts and figures for 2009 // <http://www.who.int>.
9. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations // WHO TRS #953. – 2009. – annexes 3, 4.

## **УДК 661.12: 616.24-002.5**

**А.И. Гризодуб, Ю.В. Подпружников, С.Н. Коваленко, С.Ю. Данильченко**

### **ПРОГРАММА ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ ВОЗ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫХОДА НА МИРОВОЙ УРОВЕНЬ ДЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

В статье раскрывается проблема борьбы с туберкулезом (ТБ), а также проблема надежного и доступного лекарственного обеспечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) для лечения этой болезни. Раскрыта роль Программы предварительной квалификации (преквалификации, ПК) лекарственных средств (ЛС) ВОЗ в решении этих проблем и процедура закупки и поставки ЛС в рамках этой Программы. Также в статье отражены проблемы участия в Программе ПК ВОЗ для отечественных производителей и возможности, открывающиеся перед ними, после прохождения преквалификации ВОЗ.  
**Ключевые слова:** преквалификация, туберкулез, противотуберкулезное лекарственное средство.

## **UDC 661.12: 616.24-002.5**

**A.I. Gryzodyb, Yu.V. Podpruzhnikov, S.N. Kovalenko, S.Yu. Danilchenko**

### **WHO PREQUALIFICATION PROGRAMME: NEW OPPORTUNITIES FOR ACCESS TO THE WORLD LEVEL FOR NATIONAL PRODUCERS OF MEDICINES**

This article deals with the problem of tuberculosis prevention, as well as with the problems of safe and affordable medical provision with antituberculosis medicines for curing this disease. Also it reveals the causes that make WHO Prequalification of medicines Programme so important in resolving those problems, and the process of purchasing and delivering medicines as a part of this Programme. Besides, it represents the circle of issues connected with taking part in WHO Prequalification Programme for national producers and some possibilities that will open up after WHO Prequalification.

**Key words:** Prequalification, tuberculosis, antituberculosis medicines.

*Адреса для листування:*

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,

НФАУ, науковий відділ.

Тел./факс (057) 706-30-62

E-mail: povstenko@gmail.com

Надійшла до редакції:

23.01.2012