

Организация контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств на государственном уровне за рубежом и в России

Хосева Е.Н., Морозова Т.Е.

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

Введение

В последние годы наиболее актуальными проблемами здравоохранения во всём мире являются качество, эффективность и безопасность лекарственных средств (ЛС). Это связано с присутствием на фармацевтическом рынке огромного количества торговых наименований лекарственных препаратов (ЛП), ростом числа воспроизведённых ЛС, проникновением в сферу гражданского оборота фальсифицированных лекарств. До настоящего времени большинство отечественных фармацевтических предприятий не имеет возможности выпускать продукцию в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики (GMP, «Good Manufacturing Practice») ввиду изношенности производственных мощностей и недостаточной финансовой поддержки со стороны государства.

Всё это позволяет относить сферу обращения ЛС к зоне повышенного риска и требует закрепления на государственном уровне норм контроля качества, эффективности и безопасности в соответствии с международной практикой и законодательством [1].

В большинстве развитых стран Европы, в США и Японии основными направлениями деятельности регуляторных органов в сфере обращения ЛС являются:

- стандартизация в области контроля качества (Институт фармакопей);
- система надлежащих практик разработки ЛС, их исследований, производства, дистрибуции и продаж (Надлежащая лабораторная практика (GLP), Надлежащая клиническая практика (GCP), Надлежащая производственная практика (GMP), Надлежащая практика хранения (GSP), Надлежащая практика дистрибуции (GDP) и Надлежащая аптечная практика (GPP));

- фармацевтическая инспекция и контроль обращения продукции на рынке;
- фармаконадзор, представляющий собой сбор информации об эффективности и безопасности ЛС [2].

Система контроля качества в этих странах охватывает все этапы жизненного цикла ЛС — разработка, доклинические и клинические исследования, производство, допуск и обращение ЛП на фармацевтическом рынке (рис. 1). Важным аспектом деятельности регуляторных органов является контроль качества активных субстанций и вспомогательных веществ.



Рис. 1. Система контроля качества, эффективности и безопасности медицинской продукции за рубежом

Деятельность по контролю качества, эффективности и безопасности ЛС возложена на регуляторные и надзорные органы страны, кроме того инспекци-

онную деятельность осуществляют международные организации, такие как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ).

Контроль качества пищевых продуктов и ЛС в США

В США контролирующие функции в сфере оборота ЛС возложены на **Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов** (Food and Drug Administration, FDA), которое является одним из федеральных исполнительных департаментов Министерства здравоохранения и социальных служб.

FDA несёт ответственность за сохранение здоровья населения путём регулирования и надзора в области безопасности пищевых продуктов, табачных изделий, пищевых добавок, лекарств (как рецептурных так и безрецептурных), вакцин, медицинских приборов и ветеринарных препаратов. К сферам деятельности FDA также относятся модернизация здравоохранения и предоставление населению научной информации по применению ЛС и пищевых продуктов [3].

Организационная структура FDA включает семь ведущих центров, представленных на рис. 2.



Рис. 2. Система контроля качества, эффективности и безопасности медицинской и пищевой продукции в США

Деятельность в области фармаконадзора FDA осуществляет с помощью специальной программы **MedWatch**, которая используется на протяжении 20 лет. В программе MedWatch, медицинские работники, потребители и производители представляют отчёты о неблагоприятных побочных реакциях (НПР). На фармацевтические компании возложены организация, финансирование контроля безопасности ЛС в широкой клинической практике и ответственность за сообщения о НПР.

Онлайн-формы отчётности (добровольной отчётности) размещены на сайте FDA, с её помощью

можно сообщить о серьёзных НПР, в том числе о потенциальных и фактических ошибках при использовании лекарств, о проблемах качества продукции и терапевтической неэффективности [7]:

- Форма добровольной отчётности (Form FDA 3500) — бланк формы-извещения о серьёзной нежелательной реакции, который может быть заполнен работником здравоохранения, потребителем, пациентом и отправлен почтой или факсом;
- Форма добровольной отчётности для потребителей (Form FDA 3500 B) — специальная форма-извещение для потребителей с инструкцией по заполнению;
- Форма обязательной отчётности (Form FDA 3500 A) — обязательная форма-извещение о НПР для производителей, дистрибьюторов, импортеров ЛС.

На протяжении многих лет специалисты здравоохранения подавали большинство извещений о НПР, но в последнее время всё больше потребителей заинтересованы в участии в программе. Вызывала озабоченность потребителей техническая сложность заполнения отчётов. Учитывая этот факт, FDA, совместно с Союзом потребителей (Consumers Union) и Национальным центром охраны здоровья женщин (National Women's Health Network), разработало новую форму потребительской отчётности.

На основании новых данных о безопасности FDA принимает решения о внесении изменений в информацию о продукции, приостанавливает её обращение или отзывает с фармацевтического рынка, а также публикует на своем сайте актуальную информацию по безопасности медицинской продукции.

Кроме FDA, важным составляющим звеном системы контроля качества лекарственной продукции в США являются Фармакопейная конвенция США и Гомеопатическая Фармакопейная конвенция США.

Фармакопейная конвенция США (The U.S. Pharmacopoeial Convention, USP) является научной некоммерческой организацией, которая устанавливает стандарты соответствия, качества, чистоты и стабильности лекарственных средств и лекарственных препаратов, пищевых ингредиентов и пищевых добавок [4]. С момента своего основания в 1820 году, USP осуществляет обеспечение качества лекарств на американском рынке. Опираясь на это наследие, USP в настоящее время сотрудничает с учёными, практиками и регуляторными органами более чем 140 стран, чтобы помочь защитить общественное здоровье во всём мире.

В разработке стандартов USP принимают участие более 900 экспертов-добровольцев, в том числе, международных, которые сотрудничают с USP со строгим соблюдением конфликта интересов и правил.

Фармакопея США и Национальный формуляр (USP-NF) — это ежегодно обновляемый сборник фармакопейных стандартов фармацевтических субстанций, готовых лекарственных форм, вспомогательных веществ, биологически активных добавок (БАД) и пищевых добавок, лекарственного растительного сырья, витаминов, медицинских устройств.

ЛС, присутствующее на американском рынке, в обязательном порядке должны соответствовать стандартам USP-NF, чтобы избежать возможных обвинений в фальсификации.

Стандартные образцы USP (USP стандарты) представляют собой коллекцию из более 3 000 сверхчистых образцов фармацевтических субстанций, вспомогательных ингредиентов, примесей, продуктов разложения, эксципиентов, пищевых добавок, калибратов, которые используются при проведении официальных USP-NF тестов и анализов в аналитических, клинических, фармацевтических и научно-исследовательских лабораториях.

Штаб-квартира USP находится в Северной Америке в Роквилле (штат Мэриленд) и является руководящим центром. Последние направления деятельности USP включают в себя совместные усилия по модернизации имеющихся стандартных тестов и аналитических методов, новые инициативы по дальнейшему развитию методов испытаний для скрининга ЛС на фальсификат и подлинность, совместный ответ на проблемы в области общественного здравоохранения, а также помощь в обеспечении продовольственной безопасности FDA.

USP тесно сотрудничает с научными и промышленными объединениями, деятельность которых связана с разработкой, производством, распространением и использованием ЛС, БАД и пищевых ингредиентов. С этой целью USP проводит форумы заинтересованных сторон, симпозиумы, семинары и вебинары по обсуждению «горячих тем» и вопросов.

Кроме того, USP ведёт активную образовательную деятельность в виде Фармакопейных образовательных курсов, разработанных специалистами этой организации, имеющие целью дать указания относительно толкования и применения стандартов USP. На протяжении всего года представители USP проводят в США и Канаде бесплатные семинары по актуальным вопросам текущих инициатив USP.

В ответ на растущие потребности мирового фармацевтического рынка, USP в 2005 г. открыла своё первое международное представительство в Европе в Базеле (Швейцария), что способствовало более широкому доступу к европейской фармацевтической промышленности и международным организациям здравоохранения, которые приобщаются к миссии USP для улучшения глобального общественного здравоохранения.

USP, Европейский директорат по качеству ЛС (The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM), а также японское агентство фармацевтики и изделий медицинского назначения (Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PDMA) регулярно встречаются для содействия гармонизации фармакопейных стандартов через Фармакопейную дискуссионную группу (Pharmacopoeial Discussion Group, PDG). В ответ на кризис с участием фальсифицированного гепарина, члены PDG сотрудничали в целях повышения стандартов качества гепарина.

USP тесно сотрудничает с двумя ключевыми комитетами ВОЗ — Комитетом по стандартизации биологических препаратов (Expert Committee on Biological Standardization) и Комитетом экспертов по спецификациям для фармацевтических препаратов (Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations). USP регулярно предоставляет комментарии к Международным Фармакопейным стандартам (International Pharmacopoeia standards) ВОЗ.

Международное сотрудничество USP основывается на Меморандумах о взаимопонимании с разными странами:

- с Мексиканской Фармакопейной комиссией (FEUM);
- с Ассоциацией фармацевтических производителей (Sindusfarma) Бразилии;
- с Национальным институтом биологических стандартов и контроля Великобритании, чтобы помочь улучшить и гармонизировать стандарты качества биологических препаратов;
- в рамках укрепления взаимной приверженности качеству ЛС в Южной Корее;
- со странами Ассоциации стран Юго-Восточной Азии (Association of SouthEast Asian Nations, АСЕАН) с акцентом на эталоны для лекарств;
- с Вьетнамской Фармакопейной комиссией по разработке стандартов, эталонов тестирования, научной программы обмена и проектов по улучшению качества ЛС;
- с Муниципальным институтом по контролю за ЛС Гуанчжоу, Пекинским муниципальным институтом по контролю ЛС и Институтом контроля пищевой и лекарственной продукции Чжэцзян;
- с Национальным Институтом проблем управления продуктами и лекарствами в Китае и странах, в которые Китай экспортирует, в том числе США;
- с Китайской фармакопейной комиссией по совместной разработке стандартов для активных фармацевтических ингредиентов (субстанций), идентифицированных FDA;
- с индийской Фармацевтической комиссией в целях обмена информацией о качестве и безопасности ЛС.

В апреле 2009 г., USP расширил свою работу в России, подписав Меморандум о взаимопонимании с Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор). Меморандум способствовал обмену информацией и научными кадрами. Была переведена Фармакопея США и Национальный Формуляр на русский язык в качестве ключевого компонента для дальнейшего взаимодействия. USP, совместно с Росздравнадзором, в 2010 г провёл образовательные семинары для персонала лабораторий контроля качества ЛС в России.

С 2010 г. USP сотрудничает с Научным Фармакопейным Центром качества ЛС Украины и Национальным центром экспертизы ЛС, медицинских изделий и техники Министерства здравоохранения Казахстана.

Гомеопатическая Фармакопейная Конвенция США (The Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States, HPUS) является самостоятельной, неправительственной некоммерческой научной организацией, в состав которой входят специалисты из разных областей медицины, фармации, биологии и химии. HPUS работает в тесном сотрудничестве с FDA, Американским институтом гомеопатии и Американской ассоциацией Гомеопатических фармацевтов [5, 6]. HPUS утверждает стандарты на вещества и субстанции, вносимые в Гомеопатическую Фармакопею США, активные ингредиенты являются официальными гомеопатическими ЛС.

Система контроля качества, эффективности и безопасности лекарств в Европе

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) является децентрализованным органом Европейского Союза (ЕС), обеспечивающим контроль качества ЛС для человека и животных [8].

Агентство отвечает за регистрацию ЛП и научную экспертизу заявок на получение разрешений на продажу ЛС в ЕС в централизованном порядке. После принятия Европейской комиссией, централизованная торговая лицензия действует во всех странах ЕС и Европейской экономической зоны, Исландии, Лихтенштейне и Норвегии.

ЕМА имеет семь научных комитетов, которые осуществляют оценку заявок от фармацевтических компаний (рис. 3).

Комитеты состоят из членов, назначаемых ЕС, и проводят ежемесячные заседания. Оценка заявок основана на научных критериях соответствия ЛС необходимым требованиям качества, безопасности и эффективности согласно законодательству ЕС, в частности, Директиве 2001/83/ЕС с соблюдением баланса польза/риск в пользу пациентов и потребителей лекарств [9]. ЕМА сотрудничает более чем с 4 500

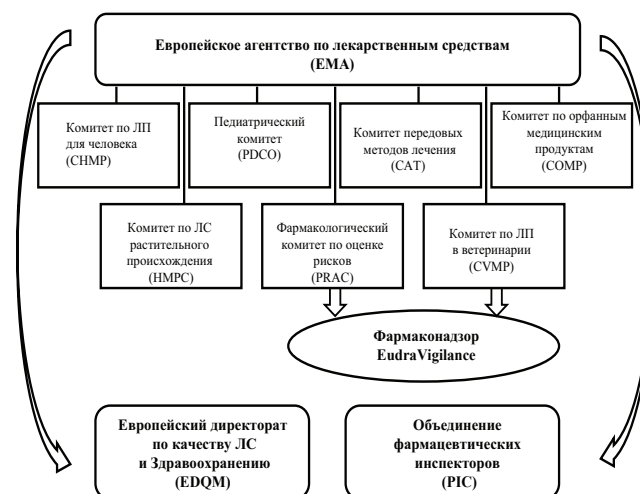


Рис. 3. Система контроля качества, эффективности и безопасности ЛС в Европе

экспертов, которые входят в состав научных комитетов и рабочих групп Агентства.

ЕМА проводит инспекционные проверки для обеспечения соблюдения стандартов GMP, GCP и GLP. Агентство поддерживает и стимулирует разработку новых ЛС; публикует руководящие принципы в отношении требований к качеству, эффективности и безопасности лекарств; обеспечивает особую помощь микро-, малым и средним предприятиям через свой офис малого и среднего бизнеса.

ЕМА является центром, объединяющим более 40 национальных регулирующих органов, Европейскую комиссию, Европейский парламент и другие децентрализованные учреждения ЕС. Агентство устанавливает партнёрские отношения со многими организациями по всему миру, в том числе с ВОЗ для укрепления своевременного обмена научной информацией и развития передового опыта в сфере регулирования обращения медицинской продукции.

Одним из важных направлений деятельности ЕМА является мониторинг безопасности ЛС, который находится в ведении Фармакологического комитета по оценке рисков. PRAC разрабатывает руководящие принципы и стандарты в сфере фармаконадзора; планы управления рисками; координирует контроль за соблюдением фармацевтическими компаниями своих обязанностей по фармаконадзору; информирует общественность о безопасности ЛС; сотрудничает с организациями пациентов и медицинских работников.

ЕМА отвечает за разработку и функционирование систем отчётности и хранения данных о НПП в базах EudraVigilance и EudraVigilance ветеринарии, а также координирует быстрое оповещение ЕС о новых данных по безопасности. Кроме того, ЕМА поддерживает деятельность Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, ENCePP) путём содействия

проведению многоцентровых независимых исследований, посвящённых безопасности продуктов, обращающихся на рынке.

С 1996 г. ключевую роль в вопросах координации стандартизации, регулировании качества ЛС, переливания крови и трансплантации органов играет **Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению** (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM), являющийся органом Совета Европы [10]. Штаб-квартира EDQM расположена во Франции (г. Страсбург).

Структурными подразделениями EDQM являются Департамент Европейской Фармакопеи (European Pharmacopoeia Department, EDP), Лабораторный департамент (Laboratory Department, DLab), Департамент биологической стандартизации, Сеть официальных контрольных лабораторий ЛС (Biological Standardization, Network of Official Medicines Control Laboratories, OMCL) и Департамент Здравоохранения (HealthCare Department, DBO), Отдел сертификации субстанций (Certification of Substances Division, DCEP), Отдел стандартных образцов (Reference Standards and Samples Division, DRS) и др.

Основными направлениями деятельности EDQM являются утверждение официальных стандартов для производства и контроля качества ЛС, сотрудничество с национальными, европейскими и международными организациями в сфере борьбы с фальсифицированной продукцией, политика безопасного использования ЛС в Европе и др.

Официальным изданием EDQM является Европейская фармакопея (European Pharmacopoeia, EP) — единый справочник официальных стандартов для контроля качества ЛС в государствах, подписавших Конвенцию о её разработке. Все производители ЛС должны применять эти стандарты качества, чтобы иметь возможность продавать ЛС в странах ЕС. EP содержит стандарты на активные и вспомогательные вещества, растительное сырьё, гомеопатические препараты, антибиотики, биологические препараты, препараты крови, плазмы, вакцин и радиофармпрепаратов.

Тесное сотрудничество EDQM и Росздравнадзора началось в 2006 г. в рамках международной конференции «Европа против фальшивых лекарств», в 2007 г. Россия получила статус наблюдателя в Европейской Фармакопейной комиссии, с 2010 г. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора получил статус ассоциированного члена OMCL [11].

Объединение фармацевтических инспекторов (Pharmaceutical Inspection Convention, PIC) было основано в 1970 г. Европейской ассоциацией свободной торговли (European Free Trade Association) и её первыми членами стали страны-участницы ЕФТА. Позднее была создана **Схема сотрудничества фармацевтических инспекторов** (Pharmaceutical In-

spection Co-operation Scheme, PIC Scheme) — менее формальная и более гибкая система сотрудничества, в основе которой лежат соглашения о сотрудничестве между органами здравоохранения разных стран. В настоящее время в состав PIC/S входят 37 национальных органов власти и международных организаций, включая ВОЗ. Секретариат PIC/S располагается в г. Женеве, Швейцария.

Ведущими направлениями деятельности PIC/S являются развитие и продвижение гармонизированных GMP стандартов и руководящих документов, обучение компетентных органов власти, оценка и переоценка инспекторов, развитие сотрудничества и сети компетентных органов власти и международных организаций.

Система государственного контроля качества ЛС в России

Контроль качества, эффективности и безопасности ЛС является одной из приоритетных задач в системе здравоохранения России в настоящее время. Для реализации этого направления создана система государственного контроля качества ЛС (далее — Система), позволяющая своевременно выявлять и изымать из обращения недоброкачественную и фальсифицированную продукцию, тем самым обеспечивая население эффективными и безопасными лекарствами [12].

Основными направлениями работы Системы являются: оценка качества, эффективности и безопасности ЛС в процессе государственной регистрации (на опытно-промышленных и промышленных образцах); экспертиза качества ЛС (проводится выборочно); мониторинг эффективности и безопасности ЛС, находящихся в обращении; инспекционный контроль (рис. 4) [13].



Рис. 4. Система контроля качества ЛС в России

Структурными подразделениями Системы являются Центральный аппарат Росздравнадзора, его территориальные Управления, контрольно-испытательные лаборатории, единая информационная система, органы контроля качества производителей ЛС и фармацевтических оптово-розничных организаций.

Основными элементами системы являются выявление недоброкачественных и фальсифицированных ЛС в рамках мониторинга качества, выборочный контроль качества ЛС, контроль производства, контроль за качеством и достоверностью испытаний ЛС, мониторинг безопасности ЛП, контроль проведения клинических исследований, взаимодействие с правоохранительными органами, взаимодействие с общественными организациями в сфере обращения ЛС (ассоциациями производителей, аптечных организаций и др.).

В 2010-2012 гг. Росздравнадзором велась активная работа по оснащению и вводу в эксплуатацию лабораторных комплексов, оснащённых по единым стандартам и функционирующим на единой методологической основе во всех федеральных округах РФ. В структуре лабораторных комплексов предусмотрена организация работы лабораторий по контролю качества медицинских иммунобиологических ЛС. На базе передвижных лабораторий осуществляется скрининг качества ЛС, находящихся в обращении, неразрушающим экспресс-методом контроля качества (метод БИК-спектрометрии).

В целях проведения скрининга качества ЛС Росздравнадзором сформирована библиотека спектров на ЛС, зарегистрированные на территории РФ, в настоящее время она включает 39 892 спектра для 392 наименований ЛС. Росздравнадзор, используя

сотрудничество и опыт с американскими и китайскими специалистами, приступил к практическому изучению метода Романовской спектроскопии в качестве экспресс-метода анализа ЛС.

В рамках мониторинга безопасности ЛС Росздравнадзором совершенствуется система сбора информации о НПП, обсуждается возможность интеграции электронной системы VigiFlow в информационный ресурс «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора [14].

С 2012 г. ведётся работа по мониторингу безопасности медицинских изделий, разработана и введена в эксплуатацию системы АИС Росздравнадзора «Карта информирования о неблагоприятных событиях (инциденте)/риске инцидента при применении медицинского изделия».

В целях совершенствования контроля безопасности лекарственных препаратов Росздравнадзор планирует получить статус наблюдателя в экспертном комитете ЕМА по оценке рисков фармаконадзора (PRAC).

Таким образом, приведённые в данном обзоре сведения о международных и российской системах контроля качества, эффективности и безопасности медицинской продукции свидетельствуют о тесном сотрудничестве и перспективных направлениях развития всех стран мира с целью повышения ответственности государства перед населением в данной области здравоохранения.

Литература

1. *Нифантьев О.Е.* Основные принципы инспектирования систем качества на фармацевтических предприятиях. // Фарматека. — 2004. — №1 (37) [<http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6002>].
2. Концепция развития системы государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (система качества фармацевтических продуктов (редакционный материал))// Аптечный бизнес, 2008, №7 [www.rsn-ing.ru/index.php/reglic/164-2012-06-21-06-37-09.html?tmpl=component&print=1&layout=default&page=].
3. Food and Drug Administration // <http://www.fda.gov>.
4. United States Pharmacopeia // <http://www.usp.org>.
5. Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States // <http://www.hpus.com>.
6. Homeopathic Pharmacopoeia Convention of the United States (HPCUS). Procedure Manual, April 2010 Revision 4.2/HPCUS Procedure Manual, 2010 (Rev 4.2) // <http://www.hpus.com/HPCUS-PM.pdf>.
7. MedWatch Online Voluntary Reporting Form (3500)// <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>
8. European Medicines Agency, EMA // <http://www.ema.europa.eu>.
9. 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 // <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF>.
10. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare// <http://www.edqm.eu>.
11. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Международная деятельность// http://roszdravnadzor.ru/aboutfederal/international_act/info.
12. *Морозова Т.Е., Хосева Е.Н.* Актуальные вопросы контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств отечественного производства // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — №2. — С. 54 — 58.
13. Итоги государственного контроля качества лекарственных средств, мониторинга безопасности лекарственных препаратов, контроля проведения клинических исследований лекарственных препаратов за 2010 год // <http://roszdravnadzor.ru/medicines/2969>.
14. Итоги государственного контроля качества лекарственных средств, контроля проведения доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, мониторинга безопасности лекарственных препаратов и медицинских изделий за 2012 год // <http://roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1370330129.77145-8600.pdf>.