

Лекция № 1

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ**

План

1. Подпрограмма «Экспертиза и контрольно-надзорные функции в сфере охраны здоровья».
2. Состояние дел в российской фармацевтической отрасли.
3. Система государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.
4. Мероприятия и ресурсы, необходимые для осуществления Концепции.

Программа по усовершенствованию контроля качества лекарственных средств относится к девятой подпрограмме «Экспертиза и контрольно-надзорные функции в сфере охраны здоровья» государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», утвержденной Постановлением Правительства РФ от 15.04.2014 N 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

Основными целями данной подпрограммы являются: обеспечение оказания медицинской помощи в соответствии с порядком оказания медицинской помощи; обеспечение граждан Российской Федерации эффективными и безопасными лекарственными препаратами и медицинскими изделиями; проведение судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях в соответствии с единым порядком организации и производства судебно-медицинских экспертиз Российской Федерации; обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

В задачи подпрограммы входят: создание системы контроля качества и безопасности медицинской деятельности, а также эффективной системы управления качеством в здравоохранении; предупреждение обращения на территории Российской Федерации фальсифицированных, контрафактных и недоброкачественных лекарственных средств и медицинских изделий; предупреждение, обнаружение, пресечение нарушений законодательства Российской Федерации по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения, предотвращение распространения инфекционных болезней, предотвращение ввоза и реализации товаров, химических, биологических и радиоактивных веществ, отходов, иных грузов, представляющих опасность для человека, на территории Российской Федерации; создание федеральной государственной судебно-экспертной службы Российской Федерации; внедрение обязательной первичной лабораторной диагностики трупной крови на ВИЧ-инфекцию, вирус гепатита В, вирус гепатита С и туберкулез с помощью иммуноферментных тест-систем и приборных методов в государственных судебно-экспертных учреждениях; поддержка развития инфраструктуры судебно-экспертных учреждений; организация обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Реализация данной программы осуществляется поэтапно в соответствии с принятыми в международной практике понятиями: «Система качества фармацевтических продуктов», что подразумевает комплекс мер по обеспечению эффективности и безопасности фармацевтических продуктов, а также их соответствия официальным требованиям по показателям качества.

Эта система включает: законодательство в области обращения фармацевтической продукции; стандартизацию в области качества лекарственных средств и методов их контроля; порядок лабораторных и клинических испытаний при создании лекарственных препаратов; порядок регистрации фармацевтических продуктов; систему научных центров и институтов; надзор и контроль за условиями

производства лекарственных средств; надзор и контроль за импортом, оптовой и розничной торговлей и этап лицензирования, как мера допуска к виду деятельности; систему контрольных лабораторий, независимых от производства; инспекторат (инспекция); специфические меры по обеспечению качества в сети распределения лекарств. Весь комплекс мероприятий отражен в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Система регулирования отношений в сфере допуска и контроля лекарственных средств большинства развитых стран (Европа, США, Япония) представляет собой модель, базирующуюся на четырех основных элементах:

1. Стандартизации в области контроля качества лекарственных средств (развитие института Фармакопеи).
2. Системы надлежащих практик разработки, исследований, производства и продажи (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP).
3. Фармацевтической инспекции.
4. Контроля за обращением продукции на рынке.

Основной акцент государственного регулирования и контроля в этих странах направлен на этапы надзора за разработкой лекарственного препарата, исследований клинической эффективности и безопасности, контроль за производством и допуска препарата на рынок в виде торговой лицензии. Надзор за качеством продукта, находящегося в обращении, осуществляется в рамках фармаконадзора, который представляет собой сбор информации об эффективности препарата и его побочных эффектах, а также контроля на стадии обращения (в розничной сети).

Важно отметить, что система контроля качества в этих странах выходит на принципиально новый уровень, который включает требования к качеству не только активных фармацевтических субстанций, но и требования к вспомогательным веществам. К примеру, Европейская Фармакопея содержит 1800 монографий к вспомогательным веществам и реактивам, используемых в производстве лекарственных средств.

В большинстве развитых стран Европы, США, Японии и др. функции по формированию и проведению политики в области обращения лекарственных средств (включая такие аспекты как контроль качества, контроль доклинических и клинических исследований, регистрация и выдача разрешений на выпуск лекарственных средств в обращение, мониторинг побочных эффектов) возложены на специальные надзорные организации (так называемые, Drug Regulation Agencies), такие как FDA в США, Lakemedelsverket в Швеции, DRA в Великобритании и др., являющиеся, по сути, фармацевтическим инспекторатом и действующие независимо от других государственных организаций. При этом в своей работе основной акцент делается на оценке условий производства лекарственных средств и надзоре за условиями производства в последующий период, когда препарат зарегистрирован и постав-

ляется на рынок. Такая оценка обеспечивается государственным инспектором, имеющим соответствующую подготовку и полномочия по осуществлению инспекционной деятельности.

Помимо национальных фармацевтических инспекторов, инспекционной деятельностью за производством лекарственных средств занимаются уполномоченные инспекторы международных организаций, таких как ВОЗ.

Для примера приведем бюджет в настоящее время самой крупной надзорной организации — Администрации США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA USA; Food and Drug Administration), который составляет \$1545349000. (По данным официального сайта FDA.

Система государственного контроля в Российской Федерации представляет иную модель, в которой базисными элементами являются:

1. Регулирование на этапе регистрации препаратов в виде экспертиз качества, эффективности и безопасности препарата, заявленных к регистрации.
2. Контроль качества лекарственных средств в виде:
 - ▶ предварительного контроля на этапе вывода лекарственных средств на рынок (впервые производимые, впервые ввозимые);
 - ▶ выборочного контроля (на этапе обращения на рынке).
3. Лицензирование российских производителей лекарственных средств в соответствии с законодательными требованиями.
4. Лицензирование фармацевтических дистрибьюторов (опт, розница).

Очевидно, что система государственного контроля в Российской Федерации смещена на контроль готового продукта, а не на этапы его создания и производства.

Кроме того, в систему государственного контроля не включен такой важный элемент, как стандартизация качества лекарственных средств, представленная институтом Государственной Фармакопеи и контроль условий его производства на этапе регистрации.

СОСТОЯНИЕ ДЕЛ В РОССИЙСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

В последние годы наблюдается динамический рост российского фармацевтического рынка. Анализ происходящих на рынке изменений показал, что рост рынка в денежном выражении обусловлен качественным развитием рынка, т.е. увеличение рынка вызвано не ростом потребления лекарственных средств в упаковках, а смещением спроса в сторону более дорогих, т.е. качественных и более безопасных препаратов.

Анализ выявленной в обращении недоброкачественной продукции показывает, что доля забракованных лекарственных средств отечественного производства превышает аналогичные показатели импортной продукции. При этом, несмотря на то, что доля продукции российского производства в объеме фармацевтического рынка постоянно снижается, количество выявляемого брака среди отечественных лекарственных средств остается на прежнем уровне, что свидетельствует о необходимости изменения порядка надзора за соблюдением правил производства и контроля качества лекарственных препаратов.

Оценка качества лекарственных средств на этапе регистрации выполняется на опытных (лабораторных) образцах, которые представляют компании-заявители для проведения фармацевтической экспертизы и утверждения нормативной документации. Однако, на этапе предварительного государственного контроля, проводимого на промышленных сериях продукта, выявляется брак, связанный с невоспроизводимостью аналитических методик или потерей заявленного при регистрации качества лекарственного препарата, связанной с масштабированием.

Система государственного контроля на этапе обращения лекарственных средств, представленная в виде выборочного контроля лекарственных средств, находящихся в обращении и осуществляется ежегодно в объеме около 5000 серий лекарственных средств, из них выборочному контролю подвергаются около 2000 серий, что составляет соответственно 2,5% и 1% от общего количества серий ежегодно поступающих в обращение на территорию Российской Федерации (около 200 тысяч серий). При этом необходимо отметить, что выборочному государственному контролю фактически подвергаются только лекарственные средства из двух секторов фармацевтического рынка: лекарственные средства, отобранные со складов организаций-производителей, и препараты, отобранные со складов организаций-импортеров. В связи с отсутствием финансирования не проводится отбор препаратов из розничной торговли, несмотря на то, что именно в этом секторе происходит основной вброс на рынок фальсифицированных лекарственных препаратов.

Очевидно, что выборочный контроль не может быть реализован в масштабе страны в полной мере по причине состояния испытательных лабораторий по контролю качества лекарственных средств. По оснащенности и кадровому потенциалу только 5% лабораторий имеют техническую возможность осуществлять практически все виды экспертизы в рамках контроля качества лекарственных средств. Экспертиза качества медицинских иммунобиологических препаратов и препаратов крови в рамках государственного контроля осуществляется только в 1% лабораторий.

В определенной мере существует обеспокоенность, связанная с поступлением на рынок фальсифицированных препаратов, которые по степени подделки достигли высокого уровня.

В странах Европы и Азии для идентификации лекарственных средств на предмет выявления подделок широко применяются современные неразрушающие экспресс методы. Достаточное количество экспресс лабораторий, оснащенных мобильными установками, позволяют эффективно бороться с опасной продукцией.

Высокая прибыльность теневого рынка лекарственных средств, а также развитие информационных технологий, не позволяют в будущем ожидать снижения объема фальсифицированных лекарственных средств. По данным экспертов ВОЗ доля фальсифицированных лекарственных средств составляет до 1% (США, страны Совета Европы, Австралия, Канада, Япония, Новая Зеландия) в развитых странах и до 50% (Индонезия, Кения, Перу, Ангола, Колумбия, Нигерия, Филиппины) в развивающихся странах.

При действующей системе государственного контроля и существующем потенциале исследовательских лабораторий Росздравнадзором за последний год было выявлено и изъято из обращения 58 наименований 146 серий фальсифицированных готовых лекарственных препаратов, что составило 0,07% от общего количества серий, находящихся в обращении. В то же время эксперты предполагают присутствие фальсификатов на российском рынке в объеме до 5%.

Следует отметить, что несовершенство существующей нормативно-правовой базы, определяющей неадекватную степень наказания за производство и реализацию фальсифицированных лекарственных средств, не позволяет существенно повлиять на ситуацию, хотя, в 2014 году были приняты поправки к уголовному кодексу об ответственности за производство и обращение фальсифицированных лекарственных средств.

В целом анализ структуры выявленных фальсифицированных препаратов позволяет сделать выводы, что наиболее часто подделываются безрецептурные препараты, находящиеся в среднем ценовом секторе и пользующиеся большим спросом у населения.

В последнее время качественно изменилась структура ассортимента лекарственных средств, в обращение поступают инновационные препараты как российского, так и импортного производства (генноинженерные, биотехнологические и пр.), при этом лабораторная база остается на прежнем уровне, и не позволяет в полной мере в приемлемые сроки проводить экспертизу качества препаратов.

Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII издания включила инновационные и биотехнологические лекарственные формы, а также современные методы контроля качества, но, к сожалению, не все лаборатории оснащены соответствующим оборудованием для выполнения контроля их качества.

Достижения науки и технологий в медицине сформировали потребность в развитии лабораторных комплексов, оснащенных которыми позволит в полном объеме контролировать качество высокотехнологичных препаратов, рекомбинантных и медицинских иммунобиологических препаратов.

Защита фармацевтического рынка от некачественных и фальсифицированных препаратов возможна при условии организации современных контрольных лабораторий с высоким техническим потенциалом.

Масштабы страны, разнообразие климатических зон, а также объемы медицинской продукции, находящейся в обращении, определяют цели создания в Центральном, Южном, Северо-западном, Дальневосточном, Сибирском, Уральском и Приволжском федеральных округах Российской Федерации лабораторий по контролю качества лекарственных средств, способных осуществить адекватный и компетентный контроль широкого спектра лекарственных средств и медицинских иммунобиологических препаратов.

Для отечественных производителей лекарственных средств важным фактором является наличие испытательных лабораторий в каждом из Федеральных округов, позволяющих без дополнительных затрат проводить испытания выпускаемой продукции.

Росздравнадзор считает необходимым создание испытательных лабораторий, находящихся в ведомстве Росздравнадзора, в каждом федеральном округе (всего 7 лабораторий), оснащенных по единым стандартам, функционирующим на единой методологической основе и подчиненным государственному регуляторному органу, с учетом создания в двух лабораториях дополнительных подразделений по контролю качества МИБП (Центральный и Сибирский ФО).

Создание таких лабораторий позволит организовать в рамках государственного контроля экспертизу качества лекарственных средств в полном масштабе в оптовом и розничном секторах торговли, увеличить объем государственного контроля до 10% от общего количества серий лекарственных средств, находящихся в обращении, что примерно составит 16,1 тыс. экспертиз в год.

Исходя из вышеизложенного, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития предложила следующую Систему государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств в Российской Федерации, которая нашла свое отражение в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

I ЭТАП. РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. Оценка безопасности лекарственного средства путем анализа представленных результатов доклинических исследований.
2. Оценка эффективности лекарственного средства представляется путем анализа результатов клинических исследований и сопоставление их с заявленными в

инструкции по медицинскому применению. Утверждение инструкции по медицинскому применению.

3. Оценка воспроизводимости методик, оценка качества лекарственного средства на опытных (лабораторных) образцах назначенной экспертной лабораторией (с учетом профиля лекарственного средства). Утверждение нормативной документации на лекарственное средство
4. Инспектирование (аудит) государственным инспектором производственной площадки с оценкой возможности производства на данной площадке заявленного к регистрации лекарственного средства стабильного качества, а также оценка условий производства и контроля качества (технология, производственная площадка, кадры и пр.) требованиям международных стандартов (GMP). Выдача Росздравнадзором заключения о соответствии производства установленным требованиям.
5. Регистрация лекарственного средства на основании заключений, сделанных по пп. 1–4.

II ЭТАП. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ ОБРАЩЕНИЕ НА РЫНКЕ

1. Оценка качества лекарственного средства, производимого в промышленном масштабе (государственный предварительный контроль), проводится испытательными лабораториями, аккредитованными в установленном порядке и уполномоченными Росздравнадзором на проведение экспертизы качества лекарственных средств в рамках предварительного государственного контроля. Осуществляется для впервые ввозимых на территорию РФ, впервые производимых на территории РФ, и выпускаемых по измененной технологии лекарственных средств.
2. Оценка качества лекарственных средств, находящихся в обращении (государственный выборочный контроль). Проводится испытательными лабораториями, аккредитованными в установленном порядке и уполномоченными Росздравнадзором на проведение экспертизы качества лекарственных средств в рамках выборочного государственного контроля. Осуществляется для всех лекарственных средств, находящихся в обращении в объеме, рассчитываемом в процентах от общего объема серий, поступающих в обращение, в зависимости от степени риска, которое данное лекарственное средство при ухудшении качества может нанести здоровью и жизни потребителя.
3. Проведение государственными инспекторами плановых инспекций производственных площадок, на которых производятся зарегистрированные лекарственные средства, на соответствие лицензионным требованиям и условиям (не чаще 1 раза в 2 года) и проведение внеплановых инспекционных проверок (частота проверок не ограничивается) в случае выявления ухудшения качества продукции и/или получения информации о нарушении лицензионных требований и условий.

4. Проведение государственными инспекторами плановых инспекций организаций, осуществляющих оптовую торговлю лекарственными средствами, на соответствие лицензионным требованиям и условиям (не чаще 1 раза в 2 года) и проведение внеплановых инспекционных проверок (частота проверок не ограничивается) в случае получения информации о нарушении лицензионных требований и условий.
5. Проведение государственными инспекторами внеплановых инспекционных проверок (частота проверок не ограничивается) в случае получения информации о нарушении правил розничной торговли лекарственными средствами. (Лицензирование розничной торговли лекарственными средствами в настоящее время передано в субъекты Федерации).
6. Сбор и обобщение данных, поступающих из лечебно-профилактических учреждений, потребителей и других источников о выявлении неэффективности применения лекарственного средства по установленным показаниям, а также нежелательных побочных реакциях зарегистрированных лекарственных средств. Составление отчетов по фармаконадзору. Принятие решений об изменении статуса регистрации и/или показаний к применению зарегистрированного лекарственного средства.

МЕРОПРИЯТИЯ И РЕСУРСЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ

1. Создание Управления в структуре Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, осуществляющего инспекционные проверки организаций-производителей лекарственных средств на стадиях предрегистрационного аудита, допуска и обращения лекарственных средств на рынке, а также организаций оптовой и розничной торговли.
2. Обучение инспекторов в соответствии с международными требованиями с привлечением обучающихся специалистов в рамках программ, поддерживаемых ВОЗ и PIC/S.
3. Создание сети из 7 испытательных лабораторий по контролю качества лекарственных средств в Федеральных округах Российской Федерации.

Создание 7 лабораторий, оснащенных всем необходимым оборудованием, включая 2 лаборатории контроля качества медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП), позволит осуществлять контроль как обычных лекарственных препаратов, выпускаемых на рынок, так и высокотехнологических препаратов и МИБП, которые контролируются недостаточно из-за отсутствия необходимого современного оборудования в функционирующих испытательных

лабораториях. В настоящее время контроль МИБП осуществляется только одной испытательной лабораторией. Кроме того, эти лаборатории позволяют увеличить объем выполняемой экспертизы в рамках выборочного государственного контроля, который для осуществления действенного контроля над рынком должен по международному опыту составлять не менее 10% от всего объема выпускаемых серий.

На базе существующих региональных лабораторий организовать использование новых технологий для экспресс-анализа лекарственных средств неразрушающими методами, поступающих в регионы, с целью идентификации их подлинности, что повысит степень выявления недоброкачественной и фальсифицированной продукции.

Использование дополнительных ресурсов. Необходимо заложить в структуру системы ресурсы организаций, обладающих научным и кадровым потенциалом (научно-исследовательские институты, научные центры и саморегулирующиеся организации) в части проведения различных экспертиз, разработки методических документов и рекомендаций, подготовки специалистов.

Распределение финансовых затрат при осуществлении экспертизы качества между заявителями и государственными экспертными организациями в рамках всех видов государственного контроля.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует бюджетное финансирование экспертизы качества лекарственных средств в рамках организации государственного контроля. Вследствие этого, отсутствует выборочный государственный контроль в розничном секторе рынка.

За последние годы был принят ряд законодательных актов с одной стороны строго регламентирующих процессы производства, хранения, транспортировки и реализации лекарственных средств:

1) на этапе производства лекарственных средств контроль качества лекарственных средств регламентирован Приказом Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938).

2) Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения» (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2017 № 45112);

3) Приказ Минздрава России от 31.08.2016 № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2017 № 45113),

4) Приказ Минздрава России от 26.10.2015 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (Зарегистрировано

в Минюсте России 21.04.2016 № 41897), а с другой упрощающий процедуру подтверждения их качества (введение системы принятия декларации о соответствии).

Переход от жесткой процедуры обязательной сертификации к более доступному и удобному для производителя декларированию соответствия является в последнее время одним из направлений в сфере технического регулирования.

Процедура декларирования соответствия продукции регламентирована ФЗ «О техническом регулировании» и Постановлением Правительства РФ № 766 от 07.07.1999 (с изм.) «Об утверждении Перечня продукции, соответствие которой может быть подтверждено декларацией о соответствии, порядка принятия декларации о соответствии и ее регистрации».

Согласно ФЗ № 184 «О техническом регулировании», декларация о соответствии — это документ, удостоверяющий соответствие выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов.

Декларирование соответствия осуществляется по одной из следующих схем:

- ▶ принятие декларации о соответствии на основании собственных доказательств;
- ▶ принятие декларации о соответствии на основании собственных доказательств и доказательств, полученных с участием органа по сертификации и (или) аккредитованной испытательной лаборатории (центра) (далее — третья сторона).

При декларировании соответствия заявителем может быть юридическое лицо или индивидуальный предприниматель, являющиеся изготовителем или продавцом. Круг заявителей устанавливается соответствующим техническим регламентом.

При декларировании соответствия на основании собственных доказательств заявитель использует техническую документацию, результаты собственных исследований (испытаний) и измерений и (или) другие документы.

При декларировании соответствия на основании собственных доказательств и с участием третьей стороны заявитель по своему выбору в дополнение использует протоколы исследований (испытаний) и измерений, проведенных в аккредитованной испытательной лаборатории (центре) или сертификат системы качества.