

Роль компаний-производителей лекарственных средств в системе фармаконадзора

Н.В. Марченко, Е.С. Ковтун

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет;
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Марченко Наталья Владимировна – доцент кафедры управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. E-mail: natalia.marchenko@pharminnotech.com

Ковтун Екатерина Сергеевна – аспирант кафедры управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: +7 (919) 766-55-21. E-mail: ekaterina.kovtun@pharminnotech.com

Введение. Система фармаконадзора в России начала формироваться в 1969 г. Сейчас она играет исключительно важную роль в сфере общественного здравоохранения в связи с высоким уровнем потребления лекарственных средств. Последние 10 лет постоянно проводится работа по гармонизации требований международного (в частности европейского) и российского законодательства в области фармаконадзора и фармакобезопасности, что приводит к усилению ответственности производителей/держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов.

Цель исследования – выявить роль компаний-производителей лекарственных средств в современной системе фармаконадзора

Материалы и методы. Объектами исследования служили информационные письма, опубликованные на сайте Росздравнадзора, внутренняя документация компаний-производителей по мониторингу безопасности лекарственных средств. При проведении исследования использовали методы сравнительного анализа, анкетирование и интервьюирование.

Результаты. За период 2011 г. – I квартал 2018 г. на информационном портале Росздравнадзора было опубликовано более 500 информационных сообщений. Выявлено, что в 2017 г. компании-производители стали активнее подавать информацию по безопасности лекарственных средств. Обычно компании представляют новые данные по безопасности для внесения изменений в инструкцию по применению и новые сведения о применении препаратов при беременности и грудном вскармливании. Анкетирование и интервьюирование специалистов, ответственных за управление системой фармаконадзора 8 крупных зарубежных компаний-производителей, показало, что только у 4 из них полностью сформирована система фармаконадзора и Мастер-файл.

Заключение. Гармонизация требований международного и российского законодательства и утверждение правил GVP служат сильным толчком к организации системы фармаконадзора производителей/держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов для непрерывного мониторинга нежелательных явлений и их подачи в порядке, установленном законодательством.

Ключевые слова: безопасность лекарственных средств, система фармаконадзора, фармацевтические компании-производители.

Для цитирования: Марченко Н.В., Ковтун Е.С. Роль компаний-производителей лекарственных средств в системе фармаконадзора. Фармация, 2018; 67 (5): 42–47. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-05-08>.

THE ROLE OF DRUG MANUFACTURERS IN THE MODERN PHARMACOVIGILANCE SYSTEM

N.V. Marchenko, E.S. Kovtun

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Marchenko – Associate Professor of Management and Economics of Pharmacy, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Candidate of Pharmaceutical Sciences. E-mail: natalia.marchenko@pharminnotech.com

Ekaterina S. Kovtun – postgraduate student of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Тел.: +7 (919) 766-55-21. E-mail: ekaterina.kovtun@pharminnotech.com

SUMMARY

Introduction. Russia began setting up a pharmacovigilance system in 1969. Now the latter plays a crucial role in public health due to the high consumption of medicines. Work has been done continuously over the past 10 years to harmonize the requirements of international (in particular, European) and Russian legislations on pharmacovigilance and pharmaceutical safety, which leads to more responsibility of manufacturers/drug registration certificate holders.

Objective: to reveal the role of drug manufactures in the modern pharmacovigilance system.

Material and methods. The investigation objects were the information letters published on the website of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, the internal documentation of manufacturers for monitoring the safety of medicines. The investigation used methods for comparative analysis, questioning, and interviewing.

Results. The information portal of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being published more than 500 information messages in the period from 2011 to the first quarter 2018. It was found that the manufacturing companies began to more actively submitting information on the safety of medicines in 2017. The companies usually provide new safety data to amend the instructions for use, as well as new information on the use of drugs during pregnancy and breastfeeding. Surveys and interviews with specialists responsible for the pharmacovigilance system among 8 large foreign manufacturers showed that only 4 of them had fully set up a pharmacovigilance system and done its master file.

Conclusion. Harmonization of the requirements of international and Russian legislations and approval of the good pharmacovigilance practice (GVP) rules are a strong impetus to setting up a pharmacovigilance system of manufacturers/drug registration certificate holders for the continuous monitoring of adverse events and their submission, as prescribed by law.

Key words: drug safety, pharmacovigilance system, pharmaceutical manufacturers.

For citation: Marchenko N.V., Kovtun E.S. The role of drug manufacturers in the modern pharmacovigilance system. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 67 (5): 42–47. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-05-08>.

Введение

Система фармаконадзора в России имеет непростую историю, связанную как с политической ситуацией в стране, так и с системой обеспечения населения лекарственными средствами (ЛС). Первые шаги по созданию системы фармаконадзора в России относятся к 1969 г. Тогда был создан отдел учета, систематизации и экспресс-информации о побочных действиях ЛС. С 1973 г. – это Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий лекарств, в функции которого входили: выявление, регистрация, анализ побочных реакций на ЛС, а также информирование медицинских работников о побочных реакциях и методах их профилактики.

В России в 90-е годы XX века работа по мониторингу безопасности ЛС почти не проводилась. Восстановление системы фармаконадзора началось в 1997 г., когда был организован Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Министерства здравоохранения РФ. За последующие 10 лет была проведена колоссальная работа по гармонизации требований международного (в частности европейского) и российского законодательства в области фармаконадзора и фармакобезопасности [1]. Были выпущены методические рекомендации по организации службы фармаконадзора в компаниях-производителях ЛС или держателях регистрационных удостоверений, а также вышли рекомендации по мониторингу при проведении клинических исследований [2]. В эти реко-

мендации были включены основные положения европейских директив по организации системы фармаконадзора [3].

Россия входит в десятку стран с самым большим объемом потребления лекарственных препаратов (ЛП) в абсолютном выражении, а доля фармацевтического рынка нашей страны составляет порядка 1% ВВП. При таком высоком уровне потребления ЛС проблема мониторинга безопасности ЛС особенно актуальна. Мероприятия, направленные на выявление, оценку возможных негативных последствий применения ЛП, предупреждение их возникновения и защиту пациентов, – основа деятельности системы фармаконадзора [4].

В соответствии с п. 5.1.4.3. Постановления Правительства Российской Федерации № 323 от 30 июня 2004 г. «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения» на Росздравнадзор возложены полномочия по федеральному государственному надзору в сфере обращения ЛС посредством проведения фармаконадзора, и в 2008 г. была запущена автоматизированная информационная система (АИС-Росздравнадзор), которая стала единой централизованной базой данных по нежелательным реакциям на применение ЛП в России.

В настоящее время уделяется большое внимание гармонизации системы фармаконадзора в РФ со странами Евразийского Союза, а также ведется непрерывная, структурированная работа по налаживанию всех звеньев данной системы. Создана новая нормативно-правовая база,

изданы рекомендательные и пояснительные документы [5]. В связи с вступлением в силу Федерального закона № 241-ФЗ от 13.07.2015 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и принятием положений Евразийской экономической комиссии в области фармаконадзора происходят определенные изменения нормативной правовой базы, а также продолжается гармонизация требований с действующими положениями [6, 7].

В соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС и решением ЕАЭС №108 от 23.12.2014 г. о реализации этого соглашения до 31.12.2025 г. все ЛС, зарегистрированные в государствах-членах ЕАЭС, должны быть приведены в соответствие с едиными союзными требованиями и правилами. Распоряжением ЕАЭК №185 от 29.12.2015 г. утверждены Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP) для ЕАЭС. Правила GVP содержат раздел 3 «Мастер-файл системы фармаконадзора», который весьма важен для компаний-производителей. Этот раздел и связанные с ним другие части Правил GVP для ЕАЭС содержат информацию о Мастер-файле системы фармаконадзора (МФСФ) [8]. С принятием этих нормативных документов на производителей/держателей регистрационных удостоверений ЛП возлагается особая ответственность [9].

Цель настоящего исследования – выявить роль компаний-производителей ЛС в современной системе фармаконадзора.

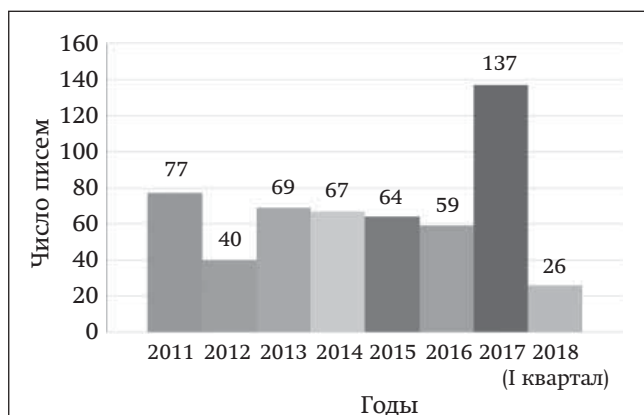


Рис. 1. Распределение опубликованных информационных писем на портале Росздравнадзора за период 2011 г. – I квартал 2018 г.

Материал и методы

Объектами исследования служили информационные письма, опубликованные на сайте Росздравнадзора, внутренняя документация компаний-производителей по мониторингу безопасности ЛС. При проведении исследования использовались следующие методы: сравнительный анализ, анкетирование и интервьюирование.

Результаты и обсуждение

Совершенствование системы фармаконадзора в РФ можно проследить по активности всех участников данного процесса, отраженной на информационном портале Росздравнадзора. Так, за период 2011 г. – I квартал 2018 г., было опубликовано более 500 информационных сообщений. Если рассмотреть их распределение по годам, то видна особая активность компаний-производителей по подаче информации по безопасности ЛС в 2017 г., что может быть связано, с одной стороны с гармонизацией нормативно-правовой базы в РФ, с другой – со становлением системы фармаконадзора внутри компаний (рис. 1).

Так как только держатели регистрационных документов обладают наиболее полной и актуальной информацией по безопасности применения ЛС, то именно от них поступает большая часть спонтанных сообщений о нежелательных реакциях. В связи с этим целесообразно было проанализировать активность компаний-производителей за 2017 – 2018 гг. как по инициации подачи информационных писем в Росздравнадзор, так и по гармонизации процессов мониторинга безопасности внутри компании.

Проанализировали 163 информационных письма, опубликованных на сайте Росздравнадзора за период 2017 г. – I квартал 2018 г. В результате были выявлены компании-производители, наиболее активно информирующие о появлении новых данных, полученных в процессе мониторинга безопасности ЛС (табл. 1). Был составлен перечень из 15 наиболее активных компаний, подающих сведения по мониторингу безопасности ЛС, из них – только 3 российские компании активно участвуют в системе фармаконадзора.

Поскольку последние изменения нормативно-правовой базы РФ предусматривают создание целостной системы фармаконадзора, решено было проанализировать состояние системы мониторинга безопасности ЛП в крупных международных компаниях-производителях ЛП, имеющих международный опыт фармаконадзора и представленных в РФ.

В ходе исследования проводили анкетирование и интервьюирование специалистов, ответственных за управление системой фармаконадзора, в 8 крупных зарубежных компаниях-производителях. (Данная информация имеет статус «конфиденциально», поэтому данные представлены в обобщенном виде без указания названий компаний). Штаб-квартиры анализируемых компаний находятся в США, Швейцарии, Словении, Венгрии, Германии, Франции. Специалистам были заданы вопросы по состоянию системы фармаконадзора в их компаниях: о наличии внутренней политики, СОПов, внедрении Мастер-файла, о других инструментах мониторинга безопасности ЛП и пр. Как оказалось, у 4 компаний-производителей полностью сформирован Мастер-файл с использованием специализированных CRM-систем, с их помощью периодические отчеты автоматически подаются в АИС Росздравнадзора, что в полной мере соответствует международной политике по непрерывному мониторингу безопасности ЛП компании-производителя и отвечает требованиям законодательства Российской Федерации. В 3 компаниях ведется работа по гармонизации всех процессов мониторинга безопасности с российскими нормативными документами, а также осуществляется налаживание внутренних коммуникаций внутри компании с необходимым принятием соответствующей политики и процедур. И только в 1 компании система фармаконадзора еще не налажена, решение о создании внутренней политики по описанию всех процессов только принято (рис. 2).

Проанализировано содержание информационных писем за 2017 г. с целью вы-

явления результатов мониторинга компаниями-производителями безопасности ЛС на всех этапах их обращения на фармацевтическом рынке. Выявлено, что наиболее часто компании информируют о новых данных по безопасности для внесения изменений в инструкцию по применению, а также подают новые сведения о применении препаратов при беременности и грудном вскармливании (табл. 2). Кроме того, некоторые производители (например, ЗАО «Рош Москва» и ООО «Бристоль Майер Сквибб») дополнительно публиковали план управления рисками по пре-

Таблица 1

Активность компаний-производителей, иницировавших подачу информационных писем в Росздравнадзор за период 2017 г. – I квартал 2018 г.

| Рейтинг активности | Производитель | Количество информационных писем |
|--------------------|--|---------------------------------|
| 1 | АО «Санофи-авентис групп» | 48 |
| 2 | АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» | 26 |
| 3 | ЗАО «Байер» | 12 |
| 4 | ООО «Новартис Фарма» | 12 |
| 5 | Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед | 7 |
| 6 | ООО «Бристоль Майер Сквибб» | 7 |
| 7 | ООО «Такеда Фармасьютикалс» | 6 |
| 8 | ООО «Эйсай» | 5 |
| 9 | ЗАО «Рош Москва» | 5 |
| 10 | ООО «Джонсон&Джонсон» | 5 |
| 11 | Астра Зенека АБ | 5 |
| 12 | ПАО «Отисифарм» | 4 |
| 13 | АО «Алкалоид» | 3 |
| 14 | Орион Корпорейшн Орион Фарма | 3 |
| 15 | ООО «Шайер Биотех Рус» | 2 |



Таблица 2

Анализ информационных писем по содержанию за 2017 г.

| Содержание | Количество писем |
|--|------------------|
| Представлены новые данные по безопасности – внесение изменений в инструкцию по применению | 74 |
| Обновление раздела «Применение при беременности и грудном вскармливании» | 30 |
| Прекращение поставок и исключение из Госреестра | 10 |
| Изменение торгового наименования | 9 |
| Приведение инструкции в соответствие с системно-органными классами MEdDRA | 6 |
| Особые указания о необходимости соблюдать инструкцию по применению в связи со случаями непреднамеренной передозировки и/или неправильным применением | 4 |
| Изменение состава вспомогательных веществ | 2 |
| Регистрация нового показания – изменение инструкции | 2 |

парату, что свидетельствует о полностью сформированной системе фармаконадзора внутри компании.

Благодаря единой централизованной системе АИС Росздравнадзора и активным действиям всех участников системы фармаконадзора была накоплена информация о возникновении неблагоприятных реакций при приеме некоторых ЛП, и оперативно приняты меры по снижению рисков применения. Так, например, 18.05.2016 было опубликовано письмо «О мониторинге безопасности ЛП «Зорекс» для активного выявления нежелательных явлений. После публикации ряда изменений в инструкции о новых данных по безопасности ЛР «Биопарокс», включая ограничения по возрасту пациентов, было принято решение по отмене государственной регистрации, остановке производства и отзыву препарата из обращения. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора ЕМЕА (PRAC) вынес вердикт о неблагоприятном соотношении польза – риск для данного ЛП.

Заключение

Проведенное исследование показало, что гармонизация требований международного и российского законодательства и утверждение правил GVP активизировали организацию системы фармаконадзора производителей/держателей регистрационных удостоверений лекарственных препаратов. За период 2017 г. – I квартал 2018 г. в системе АИС Росздравнадзора было подано 163 обращения. Лидерами ста-

ли зарубежная компания АО «Санofi-авентис груп» и отечественный «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН». Содержание большинства информационных писем касалось представления новых данных по безопасности – внесение изменений в инструкцию по применению и обновление раздела о применении при беременности и грудном вскармливании. Публикация планов управления рисками по препарату некоторыми компаниями, действия Комитета по оценке рисков в сфере фармаконадзора по остано-

вке производства и отзыву из обращения некоторых препаратов позволяют делать вывод о совершенствовании системы фармаконадзора на всех уровнях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Наркевич И.А., Семин А.А., Лин А.А., Карташова Н.С. Вывод на рынок инновационных лекарственных средств в России: проблемы и решения. Фармация, 2017; 66 (2): 3–6.
2. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Кулдыраева Е.В. и др. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России. Фармация, 2016; 65 (7): 3–7.
3. Корнеева А. Что такое фармаконадзор и для чего он нужен. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.med-info.ru/content/view/7206>
4. Система фармаконадзора в России. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://gmpnews.ru/2017/08/sistema-farmakonadzora-v-rossii/>
5. Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.rozdravnadzor.ru/spec/drugs/monitoringlp>
6. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.rostoblet.ru/wp-content/uploads/2014/07/Federalnyj-zakon-ot-12_04_2011-N-61-FZ-red-ot-03_07_2016.pdf
7. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от № 87 03.11.2016 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/

9. Злаказова Н. Фармаконадзор: основная задача – безопасное лечение пациентов. Федеральный специализированный журнал «Кто есть кто в медицине», 2016, 1 (79). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ktovmedicine.ru/2016/1/farmakonadzor-glavnaya-zadacha-bezopasnoe-lechenie-pacientov.html>

Поступила 28 апреля 2018 г.

References

1. Narkevich I.A., Semin A.A., Lin A.A., Kartashov N.S. Market launch of innovative medicines in Russia: problems and solutions. *Farmatsiya*, 2017; 66 (2): 3–6 (in Russian).

2. Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Kuldykareva E.V. et al. Pharmacovigilance system: international experience and prospects in Russia. *Farmatsiya*, 2016; 65 (7): 3–7 (in Russian).

3. Korneeva A. What is pharmacovigilance and what is it for [Electronic resource]. Access mode: <http://www.med-info.ru/content/view/7206> (in Russian).

4. Pharmacovigilance system in Russia. [Electronic resource]. Access mode: <https://gmpnews.ru/2017/08/sistema-farmakonadzora-v-rossii/> (in Russian)

5. Monitoring the effectiveness and safety of drugs. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.rozdravnadzor.ru/spec/drugs/monitpringlp> (in Russian).

6. Federal Law «On the circulation of medicines» from 12.04.2010 № 61-FZ. [Electronic resource]. Access mode: http://www.rostoblet.ru/wp-content/uploads/2014/07/Federalnyj-zakon-ot-12_04_2011-N-61-FZ-red-ot-03_07_2016.pdf (in Russian).

7. Federal Law «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» of November 21, 2011 № 323-FZ. [Electronic resource]. Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (in Russian).

8. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016 № 87 «On Approval of the Rules of Good Practice of Pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union». [Electronic resource]. Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (in Russian).

9. Zlakazova N. Pharmacovigilance: the main task is the safe treatment of patients. Federal specialized journal «Who is who in medicine», 2016; 1 (79). [Electronic resource]. Access mode: <http://ktovmedicine.ru/2016/1/farmakonadzor-glavnaya-zadacha-bezopasnoe-lechenie-pacientov.html> (in Russian).