

Организация системы фармаконадзора в дистрибьюторном звене фармацевтического рынка

Б.К. Романов^{1, 2}, А.Е. Крашенинников³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 12;

²Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2;

³Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»; Российская Федерация, 127051, Москва, Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Романов Борис Константинович – и.о. зав. кафедры фармакологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук; заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Тел.: +7 (903) 970-94-19. E-mail: romanov@expmed.ru

Крашенинников Анатолий Евгеньевич – генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (919) 644-50-56. E-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Российская система фармаконадзора – национальный элемент Всемирной организации здравоохранения по обеспечению безопасного режима обращения лекарственных препаратов – основана на нормативно закреплённом требовании осуществления контроля динамики отношения пользы и риска при применении лекарственных средств на всех этапах их обращения, включая этап дистрибуции.

Цель исследования – разработка путей совершенствования организации сбора информации о нежелательных реакциях дистрибьюторами лекарственных средств на основании изучения их актуальной роли в системе фармаконадзора.

Материал и методы. В качестве методов исследования выступал экспертный опрос менеджеров фармаконадзора с управляющей функцией на уровне органа государственной исполнительной власти и держателей регистрационных удостоверений, а также анкетирование фармацевтов аптек.

Результаты. Изучение эффективности фармаконадзорного взаимодействия в системе «держатель регистрационного удостоверения – дистрибьютор» позволило выявить недостаточную практическую активность дистрибьюторов в системе фармаконадзора. Вместе с тем можно говорить о сформированности канала передачи информации о нежелательных реакциях от аптечного звена к дистрибьюторному в системе фармаконадзора.

Заключение. Требуется совершенствование организации сбора информации о нежелательных реакциях в фармаконадзорном звене дистрибуции лекарственных средств в виде внедрения новелл о делегировании полномочий по осуществлению фармаконадзора в типовой договор между производителями и дистрибьюторами лекарственных средств.

Ключевые слова: фармаконадзор, дистрибьютор лекарственных средств, нежелательная реакция.

Для цитирования: Романов Б.К., Крашенинников А.Е. Организация системы фармаконадзора в дистрибьюторном звене фармацевтического рынка. Фармация, 2018; 67 (7): 38–42. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-07-07>

ORGANIZATION OF A PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN THE DISTRIBUTION SEGMENT OF THE PHARMACEUTIC MARKET

B.K. Romanov^{1, 2}, A.E. Krashennnikov³

¹*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 12, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russian Federation;*

²*Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation;*

³*National Research Center of Pharmacovigilance; 2, Malaya Sukharevskaya Square, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Boris K. Romanov – Acting as a Head of the Department of Pharmacology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Doctor of Medical Sciences; Deputy General Director for Scientific matters FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Тел.: +7 (903) 970-94-19. E-mail: romanov@expmed.ru

Anatoly E. Krasheninnikov – Doctor of Philosophy in Pharmacology, Chief Executive Officer of ANO «National Pharmacovigilance Research Center». Тел.: +7 (919) 644-50-56. E-mail: anatoly.krasheninnikov@drugsafety.ru.

SUMMARY

Introduction. The Russian pharmacovigilance system, a national element of the World Health Organization for ensuring safe drug circulation, is based on the regulatory requirement for monitoring benefit/risk changes when using medicines at all stages of their circulation, including a distribution stage.

Objective: to develop ways to improve the collection of information about adverse reactions by drug distributors on the basis of studies of their actual role in the pharmacovigilance system.

Material and methods. The studies included an expert survey of pharmacovigilance managers at the level of state executive authority and registration certificate holders, as well as a questionnaire survey of pharmacy pharmacists.

Results. The investigation of the effectiveness of pharmacovigilance interaction in the registration certificate holder-distributor system revealed the insufficient practical activity of distributors in the pharmacovigilance system. At the same time, it can be said that there is a channel for transmission of adverse reaction information from the pharmacy to the distributor in the pharmacovigilance system.

Conclusion. It is necessary to improve the collection of information on adverse reactions in the pharmacovigilance of drug distribution, by introducing novel approaches to delegating pharmacovigilance powers in the sample agreement between drug manufacturers and distributors.

Key words: pharmacovigilance, drug distributor, adverse reaction.

For citation: Romanov B.K., Krasheninnikov A.E. Organization of a pharmacovigilance system in the distribution segment of the pharmaceutical market. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2018; 67 (7): 38–42. <https://doi.org/10.29296/25419218-2018-07-07>

Введение

Согласно статье 64 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» [1], в России функционирует институт фармаконадзора, т.е. существует система контроля эффективности и безопасности лекарственных препаратов (ЛП). Деятельность фармаконадзора осуществляется путем получения информации из различных источников и непрерывного проведения ее анализа о побочных действиях, нежелательных и серьезных нежелательных реакциях (НР), непредвиденных НР при применении лекарственных препаратов. Российская система фармаконадзора является национальным элементом глобальной инициативы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по обеспечению безопасного режима обращения ЛП. По аналогии с европейскими директивами [2] она основана на нормативно закреплённом требовании [1,3] контролировать динамику отношения пользы и риска при применении лекарственных средств (ЛС) на всех этапах их обращения. Поэтому все субъекты обращения обязаны осуществлять сбор вышеупомянутой информации.

Как известно, сфера обращения ЛП является многосубъектной и включает в себя такое звено, как дистрибуция. По разным оценкам, на

фармацевтическом рынке Евросоюза и Северной Америки работает до 7000 дистрибьюторов, в России – от 250 [4,5], которые представляют собой значительный ресурс для полнообъемной информации о нежелательных реакциях (НР) в системе фармаконадзора. Данный ресурс в полной мере задействован в претензионном механизме контроля качества ЛС, предусмотренном Правилами надлежащей дистрибуторской практики (good distribution practice, GDP) [6]. Он предусматривает незамедлительное уведомление производителя и/или держателя регистрационного удостоверения (ДРУ), а также, в некоторых случаях, уполномоченный орган государственной исполнительной власти о претензии к качеству ЛС или о предположении наличия некачественных (фальсифицированных) ЛС. Однако имеющийся претензионный механизм оставляет «за скобками» извещения заинтересованных в фармаконадзоре юридических лиц об информации о побочных действиях, НР, серьезных НР, непредвиденных НР при применении качественных и нефальсифицированных ЛП. Данная ситуация не урегулирована также национальными «Правилами надлежащей практики фармаконадзора» (good pharmacovigilance practice, GVP) [3], где фармаконадзорная роль дистрибуторского звена в системе обращения

ЛП не определена. Важность этой проблемы обусловлена тем, что менеджеры дистрибьюторских компаний очень часто взаимодействуют с аптеками и лечебными учреждениями, следовательно, их практическая роль в получении информации весьма значительна.

Цель настоящего исследования – разработка путей совершенствования организации сбора информации о НР в дистрибуции ЛС на основании изучения их актуальной роли в системе фармаконадзора.

Материал и методы

В качестве метода для достижения цели использовался экспертный опрос менеджеров фармаконадзора с управляющей функцией на уровне органа государственной исполнительной власти (17 государственных управляющих), а также на уровне держателей регистрационных удостоверений (80 уполномоченных лиц по фармаконадзору (УЛФ) фармацевтических предприятий); кроме того, проводилось анкетирование 100 фармацевтов аптек.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования позволили получить обобщенную характеристику мнений государственных управляющих и УЛФ фармацевтических предприятий о роли дистрибьюторов в системе фармаконадзора. Как следует из полученных данных, 11,8% государственных управляющих и 2,5% УЛФ уверенно считают систему фармаконадзора на уровне дистрибьюторов эффективной. Еще 35,3% государственных управляющих и 15,0% УЛФ сочли ее скорее эффективной, нежели нет. В то же время 5,0% УЛФ категорично высказались о неэффективности дистрибьюторов в системе фармаконадзора, а еще 47,5% не были столь категоричны. Среди государственных управляющих не нашлось менеджеров, категорично негативно оценивающих роль дистрибьюторов в системе фармаконадзора, однако 23,5% все же считали ее скорее неэффективной, нежели наоборот.

Таким образом, были получены полярные оценки менеджеров фармаконадзора. Согласно результатам опроса, государственные управляющие в 94,12 случаях из 100 никогда не контактируют с дистрибьюторами, 47,1% из них склоняются в сторону позитивной оценки актуального веса и роли дистрибьюторов в системе фармаконадзора. В то же время УЛФ, представляющие фармацевтические предприятия и, так или иначе, ча-

сто (14,7%), очень часто (5,9%), не так часто (20,6%) или редко (23,5%), контактирующие с дистрибьюторами с целью решения проблем фармаконадзора, в подавляющем большинстве (52,5%) склонны оценивать современную роль дистрибьюторов в системе фармаконадзора негативно. Полученные данные, возможно, характеризуют недостаточную практическую активность дистрибьюторов в фармаконадзоре.

Результаты проведенного исследования также указывают на то, что, с точки зрения фармаконадзора, практическая роль дистрибьюторов в цепи передачи сообщений о побочных действиях, НР, серьезных НР, непредвиденных НР при применении ЛП весьма важна. Так, проведенный опрос фармацевтов аптек показал, что 47% из них наблюдали в своей практике отсутствие лечебного эффекта у пациента после приема ЛС, а еще 58% – НР у пациента после приема ЛС. При этом об отсутствии лечебного эффекта сообщили 64% опрошенных, а о НР – 67,0%.

Следует заметить, что дистрибьюторы явились вторым по значимости каналом передачи сообщения от фармацевтов об отсутствии лечебного эффекта или о НР. Так, если 82,8% фармацевтов сообщили об отсутствии лечебного эффекта своему непосредственному руководителю, то 15,6% обратились в таком случае к дистрибьютору; 85,1% фармацевтов известили руководство о НР, тогда как 9% предпочли известить компанию-дистрибьютора. Полученные данные, возможно, характеризуют спонтанную сформированность канала передачи информации о нежелательных лекарственных реакциях от аптечного звена к дистрибьюторскому в системе фармаконадзора.

Результаты проведенного исследования указывают на необходимость своевременного учета и совершенствования организации сбора информации о НР в дистрибуции ЛС. На наш взгляд, целесообразно делегирование полномочий по осуществлению фармаконадзора при заключении договора между ДРУ и дистрибьютором. Необходимо отметить, что обычай делового оборота стран Европейского Союза включает практику заключения подобных договоров. В соответствии с разделом 6.3. «Руководства Европейской комиссии по надлежащей практике распространения лекарственных средств для использования человеком» Европейской Комиссии [7], о любой информации, которая касается нарушений качества ЛС или дефекта продукта, дистрибьютор должен незамедлительно сообщать производителе-

лю ЛС. При этом заключение ДРУ соглашения с дистрибьюторами об осуществлении ими фармаконадзора является обязательным в следующих случаях:

1) если имя и/или контактные данные оптового дистрибьютора появляются на упаковке продукта, инструкции по медицинскому применению ЛС или веб-сайте ДРУ;

2) если ДРУ не имеет контактного присутствия на рынке, где распространяется продукт, т.е. увеличивается вероятность того, что оптовый дистрибьютор станет контактным лицом со стороны общественности или специалистов в области здравоохранения;

3) если оптовый дистрибьютор предоставляет услуги, которые могут увеличить его взаимодействие со специалистами здравоохранения и вероятность получения информации о безопасности ЛС (например, активно продвигать продукты через команду продаж);

4) если оптовый дистрибьютор выполняет услуги по фармаконадзору от имени ДРУ, например, предпринимая меры по предотвращению неблагоприятных событий на своей территории от имени ДРУ, проводя локальную литературную деятельность или распространяя материалы для минимизации рисков.

Необходимым условием заключения договора о делегировании полномочий в странах ЕС, а так-

же в РФ, является согласование и подписание его представителями обеих сторон, а также наличие в его содержании взаимных обязательств по осуществлению фармаконадзора дистрибьюторами ЛС и ДРУ.

Основной рекомендацией по составлению такого договора является включение 4 основных разделов (см. таблицу). При составлении договора необходимо: включение в договор основных понятий и терминов, а также законодательных и нормативных документов, регламентирующих проведение фармаконадзора в РФ; включение описания основных обязанностей по осуществлению фармаконадзора со стороны организации оптовой торговли ЛС и дистрибьютора (порядок взаимодействия и обмена данными о возникших НР между сторонами договора, сроки предоставления данных, порядок работы с регуляторными органами, а также определение территорий, на которых будет осуществляться работа по фармаконадзору); обязательное наличие в структуре договора требований по конфиденциальности и хранению данных о безопасности ЛС.

В виде отдельных приложений к договору должна быть представлена информация о ЛП (МНН, торговое название, лекарственная форма, дата и страна регистрации), безопасность которых будет изучаться в ходе выполнения данного дого-

Содержание договора о делегировании полномочий по осуществлению фармаконадзора

Основные разделы договора	Содержание раздела	Приложения
I. Определение и цели заключения договора	<ul style="list-style-type: none"> • Основные термины и определения фармаконадзора • Цели заключения договора • Сфера применения • Основные законодательные и нормативные документы, регламентирующие проведение фармаконадзора в Российской Федерации 	1. Информация о лекарственных препаратах (международное непатентованное название, торговое название, лекарственная форма, доза, дата регистрации, страны регистрации). 2. Формы сообщения информации о НР. 3. Перечень литературных источников для осуществления поиска информации о НР. 4. Контактные данные лиц, ответственных за проведение фармаконадзора, с обеих сторон
II. Основные обязанности по осуществлению фармаконадзора со стороны держателя (ДРУ) регистрационных удостоверений и организации оптовой торговли ЛС	<ul style="list-style-type: none"> • Порядок взаимодействия и обмена данными по фармаконадзору, основными правилами работы с сигналами о НР • Порядок работы с регуляторными органами • Предоставление материалов и ресурсов, необходимых для осуществления фармаконадзора • Определение территорий, на которых будет осуществляться фармаконадзор 	
III. Сроки подачи данных о НР	<ul style="list-style-type: none"> • Сроки уведомления при получении информации о НР • Сроки хранения данных о НР • Условия соблюдения конфиденциальности • Форма отчета и условия устранения ошибок 	
IV. Проведение аудита ДРУ	<ul style="list-style-type: none"> • Подготовка к проведению аудита • Требования к дистрибьюторам при осуществлении аудита • Сроки проведения аудита 	

вора, контактная информация о лицах, принимающих участие в фармаконадзоре с обеих сторон, а также перечень источников литературы для еженедельного обзора и сбора информации о новых НР. Составление договора о проведении дистрибьюторами мероприятий по осуществлению фармаконадзора с учетом указанных рекомендаций позволит гарантировать своевременный и качественный обмен информацией о НР между ДРУ и организациями оптовой торговли ЛС.

Заключение

Результаты исследования показали значительную роль дистрибьюторов в организации сбора информации о нежелательных реакциях ЛС в системе фармаконадзора. Можно говорить о сформированности канала передачи информации о нежелательных реакциях от аптечного звена к дистрибьюторному в системе фармаконадзора. Однако изучение эффективности фармаконадзорного взаимодействия в системе «ДРУ – дистрибьютор» позволило выявить недостаточную практическую активность дистрибьюторов в фармаконадзоре. Приоритетным путем совершенствования организации сбора информации о нежелательных реакциях на лекарственные средства в фармаконадзорном звене дистрибуции является внедрение новелл о делегировании полномочий по осуществлению фармаконадзора в типовой договор между производителями и дистрибьюторами ЛС. Соблюдение всех требований такого договора обеими сторонами позволит повысить качество и увеличить скорость передачи данных о нежелательных лекарственных реакциях, представляющих потенциальную угрозу безопасности потребителей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств». Российская газета, № 78, 14 апреля 2010 г.
2. Директива Совета ЕС № 92/25/ЕЕС от 31.03.1992 г. «О правилах оптовой реализации лекарственных препаратов для человека»: Сопоставленный англо-русский перевод. Официальный сайт ООО «Регистрация и Маркетинг Консалтинг Групп». [Электронное издание]. Режим доступа: <http://rmcg.com.ua/uploads/29092014/46cca89021f682431e7826f9d54e23aa.pdf>

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 87 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Официальный сайт Евразийского экономического союза. Режим доступа: <http://www.eaeunion.org/>

4. Нерсесян М.М., Михайлова С.А. Фармацевтические дистрибьюторы, как одни из участников информационного потока на фармацевтическом рынке. Современные проблемы науки и образования. 2015; 2. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22566>

5. Колипова Ю. Зарубежная фармдистрибуция: тенденции развития. Ремедиум, 2004; 1–2. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zarubezhnaya-farmdistribyutsiya-tendentsii-razvitiya>.

6. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 80 от 03.11.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза». Официальный сайт Евразийского экономического союза. Режим доступа: <http://www.eaeunion.org>.

7. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01). Официальный сайт Европейской Комиссии. Режим доступа: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/2013_c343_01/2013_c343_01_en.pdf.

Поступила 01 июня 2018 г.

References

1. Federal Law №. 61-FZ of 12.04.2010 «On the circulation of medicinal products». «Rossiyskaya gazeta». April 14, 2010; № 78 (in Russian).
2. The Council Directive of 31.03.1992 г. № 92/25/EEC «On the rules of wholesale sales of medicines for humans». Orrelated English-Russian translation. Official site of LLC «Registration and Marketing Consulting Group». [Electronic resource]. Access mode: <http://rmcg.com.ua/uploads/29092014/46cca89021f682431e7826f9d54e23aa.pdf> (in Russian).
3. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016 № 87 «On the Approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union». Official site of the Eurasian Economic Union. Access mode: <http://www.eaeunion.org> (in Russian).
4. Nersecjan M.M., Mikhailova S.A. Pharmaceutical distributors, as one of the participants in the information flow in the pharmaceutical market. Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya, 2015; 2-2. Access mode: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22566> (in Russian).
5. Kolipova Yu. Foreign Pharmaceutical Distribution: Development Trends. Remedium, 2004; 1-2. [Electronic resource]. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/zarubezhnaya-farmdistribyutsiya-tendentsii-razvitiya> (in Russian).
6. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016 № 80 «On approval of the Rules of proper distribution practice within the framework of the Eurasian Economic Union». Official site of the Eurasian Economic Union. Access mode: <http://www.eaeunion.org> (in Russian).
7. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (2013/C 343/01). Official website of the European Commission. Access mode: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/2013_c343_01/2013_c343_01_en.pdf