



Після проведення експертизи та оцінки досьє, отримання відповідей на коментарі та проходження всіх інспекцій 8 вересня 2021 р. протитуберкульозний препарат Протіонамід, таблетки по 250 мг, Групи фармацевтичних компаній (ГФК) «Лекхім» (виробник – ПрАТ «Технолог») отримав прекваліфікацію Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Це дасть можливість українському виробнику лікарських засобів брати участь у міжнародних тендерах закупівельних служб таких організацій, як ЮНІСЕФ, Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією та ЮНІТЕЙД, а також дозволить зміцнити позиції як ГФК «Лекхім», так і загалом української фармацевтичної галузі на зовнішніх ринках. З цієї нагоди редакція журналу «Фармацевтическая отрасль» зустрілася з Михайлом Ренським, директором департаменту розвитку ГФК «Лекхім», щоб дізнатися більше про процедуру проходження прекваліфікації, перспективи, що відкриваються перед підприємством, а також про плани на майбутнє



## 5 хвилин із ... Михайлом Ренським, директором департаменту розвитку Групи фармацевтичних компаній «Лекхім»

**Галина Зерова (Г.З.):** Цього року Ваша компанія отримала прекваліфікацію ВООЗ для препарату Протіонамід, тож ми вітаємо Вас із цим досягненням! Розкажіть, будь ласка, які переваги дає Вашому підприємству проходження прекваліфікації ВООЗ та чому Ви зважились на цей крок?

**Михайло Ренський (М.Р.):** Почну з екскурсу в історію. З 2001 р. ВООЗ запровадила процедуру прекваліфікації лікарських засобів для системних закупівель відповідними організаціями, які вхо-

дять в ООН – ЮНІСЕФ, ЮНІТЕЙД, Stop TB та ін. На сьогодні у ВООЗ створено цілу систему з оцінки досьє та ефективності лікарських засобів (ЛЗ), які подаються на прекваліфікацію, систему інспектування відповідних виробничих дільниць, на яких ці ЛЗ виготовляються, а також систему інспектування відповідних клінічних баз, де вони проходять підтвердження ефективності. Періодично ВООЗ публікує запрошення, в якому зазначає ЛЗ (INN), їхні дози та лікарські форми, які необхідні для лікування соціально небезпечних хво-

роб в малозабезпечених країнах, куди ці ліки будуть постачати відповідні міжнародні закупівельні організації. Також свого часу Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України передало тендерну закупівлю препаратів для певних нозологій (туберкульоз, СНІД та ін.) вищезгаданим організаціям.

У 2017 р. ми вибрали групу протитуберкульозних ЛЗ другої лінії, оскільки ГФК «Лекхім» та, зокрема, ПрАТ «Технолог» мали досвід розробки, виробництва таких препаратів, а також їхньої реєстрації в Україні. З огляду на те, що українські вимоги щодо виробництва, якості, безпеки та ефективності ЛЗ для нас зрозумілі, було прийнято рішення пройти процедуру прекваліфікації відповідно до вимог ВООЗ як з метою набуття нового досвіду, так і з точки зору нових викликів для компанії. Також після визначення закупівельних обсягів вищеперерахованих організацій стосовно Протіонаміду на поточний період ми дійшли висновку, що ці обсяги мають для нас перспективу виходу на міжнародний ринок.

**Г.З.: А чим принципово відрізняється процедура інспектування ВООЗ та місцевих регуляторів? Впевнена, що наші читачі будуть вдячні, якщо Ви опишете всі етапи. На що порадите звернути увагу компаніям, які тільки починають підготовку до отримання прекваліфікації від ВООЗ?**

**М.Р.:** Виокремлю такі основні етапи – вибір постачальника активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), розробка ЛЗ відповідно до стандартів і вимог ВООЗ та проведення дослідження біоеквівалентності. Всі ці етапи супроводжувались проведенням відповідних інспекцій. Але про це згодом.

Отже, спершу ми вивчили вимоги, які ВООЗ висуває до певних процедур, виробничих процесів, валідаційних та аналітичних звітів і тестів. Зазначу, що ці вимоги є досить суворими. Ми оцінили наші наявні можливості та необхідність модернізації виробництва. Враху-

вали, що стабільність ЛЗ має відповідати кліматичній зоні IVb (температура – 30 °С, вологість – 75%) для можливості поставки ЛЗ в різні регіони світу. Україна розташована в кліматичній зоні II, відповідно вимогами до умов зберігання ЛЗ є температура 25 °С і вологість 60%, тож нам довелося додати діапазон 30 °С – 75% та вивчити стабільність ЛЗ за цих показників. Для цього наше підприємство укомплектоване 15 сучасними кліматичними камерами німецького виробництва, які забезпечують вивчення стабільності в різних кліматичних зонах. Також було проведено модернізацію певних етапів виробництва, оснащено їх сучасними системами фармконтролю та зберігання даних. Зазначмо, що з метою підготовки досьє на ЛЗ для прекваліфікації ПрАТ «Технолог» виготовив три нові валідаційні серії ЛЗ, одна з яких була біо-серія, використавши АФІ прекваліфікованого ВООЗ виробника.

**Г.З.: Скажіть, будь ласка, ці кліматичні камери можуть використовувати всі компанії ГФК «Лекхім» чи вони доступні тільки для ПрАТ «Технолог»?**

**М.Р.:** Оскільки ми постачаємо продукцію більш ніж у 20 країн світу (країни СНД, Азії, Близького Сходу та ЄС), кліматичними камерами в достатній кількості укомплектоване не тільки ПрАТ «Технолог», а й наше підприємство ПрАТ «Лек-

хім-Харків». На сьогодні ці камери використовуються на 80 – 90% своїх потужностей на обох підприємствах, оскільки тривають поточні розробки та дослідження умов зберігання для різних кліматичних зон тощо.

**Г.З.: Дякую за уточнення, але повернімося до нашої теми щодо прекваліфікації та етапів, через які пройшло Ваше виробництво.**

**М.Р.:** Згоден. Отже, після виготовлення валідаційної серії було скомпоновано досьє і відповідно до процедури в жовтні 2018 р. ми подали відповідні документи – заявку на прекваліфікацію і після отримання листа від ВООЗ, що досьє може бути розглянуто, подали і його. Ще до подачі досьє наша команда відвідувала технічні зустрічі в Копенгагені (Данія), де отримувала консультації від експертів та інспекторів ВООЗ з прекваліфікації щодо основних етапів та вимог, на які потрібно звернути увагу.

Оскільки діюча речовина у складі Протіонаміду має низьку розчинність, для підтвердження ефективності препарату необхідно було провести дослідження біоеквівалентності. Після розробки Протіонаміду згідно зі стандартами ВООЗ і вивчення стабільності за певних кліматичних умов тощо ми почали роботи з підтвердження його біоеквівалентності рекомендованому ВООЗ референтному препарату. На цьому етапі залучи-



ли відповідну контрактну організацію (CRO), яка теж мала великий міжнародний досвід у сфері дослідження біоеквівалентності. Перевагами обраного CRO були наявні сертифікації/перевірки US FDA, ВООЗ та регуляторних органів європейських країн.

**Світлана Гавриленко (С.Г.): Поясніть, будь ласка, чому було прийнято рішення про передачу контрактній дослідницькій компанії підтвердження біоеквівалентності? Які роботи Ви їм довірили та, найголовніше, які вимоги до них висували?**

**М.Р.:** На жаль, в Україні мало компаній з таким великим міжнародним досвідом, що надають послуги повного циклу CRO, включаючи клінічну та аналітичну частини, особливо в аспекті проведення дослідження біоеквівалентності. Тому було прийнято рішення залучити до цих робіт компанію, що має досвід у цій сфері та сертифікацію відповідних регуляторних органів. Також важливим було і питання вартості. Виходячи з цього, з переліку пре-кваліфікованих компаній ВООЗ ми обрали індійську компанію Accutest Research Laboratories Pvt., яка є другою в Індії за потужностями з проведення клінічних досліджень та вивчення біоеквівалентності. Після первинних перемовин наша команда вилетіла до Мумбая для проведення повноцінного аудиту. Ознайомившись з клінічними та аналітич-

ними потужностями компанії, ми впевнились у високій кваліфікації її спеціалістів, гарному оснащенні та побачили сучасний підхід. Accutest Research Laboratories Pvt. запропонувала досить конкурентну ціну на проведення всіх цих досліджень. Скажу відверто: завдяки досвіду наших партнерів з Індії ми не отримали жодного зауваження з боку ВООЗ щодо дослідження біоеквівалентності.

**С.Г.: А як загалом Ви ставитесь до контрактної розробки препаратів? Чи припускаєте, що в майбутньому, наприклад, в перспективі 5 років, також скористаєтесь такими послугами?**

**М.Р.:** Ми не тільки розглядаємо таку можливість, а й використовуємо її. Зазначу, що практично всі препарати ГФК «Лекхім» розроблені нашими спеціалістами. У нас свої гарні потужності, і кожне підприємство ГФК «Лекхім» має відділи R&D. Але при розробці нових лікарських форм, коли йдеться про заощадження часу і прискорення робіт, ми контактуємо з відповідними R&D-компаніями, які цим займаються. Сьогодні їх досить багато як у Китаї, так і в Європі, тож проблем з вибором немає.

**С.Г.: Отже, ми зупинилися на питанні підтвердження біоеквівалентності. Що далі? Очікування інспекторів від ВООЗ на виробництві?**

**М.Р.:** В нашій компанії і в контрактній клінічній організації, яка співпрацює з нами, відбулись інспекції на відповідність вимогам: у нас – GMP, у них – GCP. Інспекцію провели на виробництві в Умані на ПрАТ «Технолог» у грудні 2018 р., і на той час це була одна із небагатьох інспекцій з боку ВООЗ українського виробника. Для нас це був дуже важливий досвід, тому що кваліфікація інспекторів була надзвичайно високою. Визнаю, що зауваження в процесі інспекції були. Але нам все конструктивно пояснили, а також надали рекомендації, відповідно до яких ми провели всі роботи по CAPA. Наша робота була прийнята, і вже 2019 р. ми отримали від ВООЗ офіційний звіт (WHOPIR), що підтвердив відповідність нашого виробництва вимогам WHO-GMP.

**Г.З.: Чи відрізняються вимоги GMP ВООЗ від тих, що застосовуються в Україні?**

**М.Р.:** Фактично вимоги GMP ВООЗ та інспекторату ВООЗ взагалі не відрізняються від вимог міжнародних регуляторних органів. Підходи до перевірки всіх процесів – із забезпечення якості, контролю якості, виробництва, складських приміщень, належного зберігання інформації (data integrity), а також усіх інших процедур є такі самі, як запроваджені у US FDA та в європейських регуляторних органах-інспекторатах. Відмічу великий досвід інспекторів, їхнє розуміння процесів і знання світових вимог. Тому для нашої компанії це був надзвичайний досвід. Ми взяли до уваги зауваження, зробили певну модернізацію системи забезпечення якості, особливо щодо зберігання даних, принципів зберігання записів на електронних носіях тощо. Завдяки зауваженням та порадам здійснили модернізацію та запровадили принципи імплементації, контролю та забезпечення даних на самому сучасному рівні. Безперечно, досвід отримання українського та європейського GMP-сертифікатів, та відповідних інспекцій





нам дуже допоміг пройти перевірку з боку інспекторів ВООЗ.

Результатом усіх цих робіт стало те, що вже на початку 2020 р. фактично було винесено рішення комісії про те, що наше підприємство та досьє відповідають вимогам ВООЗ, а ефективність та біоеквівалентність є доведеними.

### **Г.З.: Але почався COVID...**

**М.Р.:** Так, на жаль, почалася пандемія COVID, у нашого виробника АФІ закінчився термін дії періодичної сертифікації, а з технічних проблем у той період інспектори просто не могли виїхати до них на виробничу дільницю. Звіт WHOPIR дійсний 3 роки, і ВООЗ за цим дуже слідкує. Процес реінспектування затягнувся через пандемію та неможливість приїзду інспекторів до виробника в Китай. В липні 2021 р. виробник АФІ отримав позитивний звіт інспектування, а вже 8 вересня 2021 р. наша компанія отримала рішення про прекваліфікацію препарату Протіонамід, таблетки по 250 мг.

**Г.З.: Процес прекваліфікації у Вашій компанії був складнішим та тривалішим, ніж очікувалось. Напевно, і фінансові витрати на розробку нового препарату, його випробування, підтвердження біоеквівалентності, тощо, виявилися вищими за прогнозовані? На Вашу думку, закупівлі ВООЗ, які здійснюються не за найвищими ринковими цінами, дозволять перекрити витрати? Чи вигідно**

**компаніям проходити таку складну процедуру, щоб мати змогу постачати свої ЛЗ в рамках закупівельних програм ВООЗ?**

**М.Р.:** Ви маєте рацію – препарати закуповуються не за найвищими цінами, можна навіть сказати, що за дуже низькими. Але зазначу, що всі фармацевтичні компанії проходять певні етапи розвитку. Для нас було важливим не тільки пройти прекваліфікацію та отримати дозвіл на участь у відповідних міжнародних тендерах, але й набути важливого досвіду. Фінанси були інвестовані в підготовку досьє і визначення біоеквівалентності, було модернізовано виробництво. Ці витрати дають позитивний економічний, іміджевий і технічні плюси компанії загалом. Кожний фармацевтичний виробник постійно ставить певні виклики, підвищує планки, оновлює і вдосконалює системи забезпечення та контролю якості, умови виробництва, щоб відповідати найсучаснішим вимогам. Якщо перераховувати всі витрати на один ЛЗ, то, звичайно, прекваліфікація є затратним процесом. А якщо говорити про цілісну виробничу систему, то це вже зовсім інша справа. Прекваліфікація одного препарату може і не окупитися, але досвід, розуміння усіх вимог з боку персоналу, модернізація і покращення систем забезпечення якості – це ті інвестиції, які завжди дають фармацевтичному підприємству досвід, підвищують його конкурентоспроможність як на українському,

так і на світовому ринку. Зазначимо, що в багатьох країнах існує можливість прискореної реєстрації для ЛЗ, які пройшли прекваліфікацію (процедури визнання).

**Г.З.: Прекваліфікація стосується всієї групи компаній чи її отримав тільки виробник – ПрАТ «Технолог»? Взагалі процедура стосується тільки певного препарату?**

**М.Р.:** Якщо говорити про процес закупівель, то прекваліфікація стосується конкретного препарату. Тож якщо ми вирішимо розширити номенклатуру ЛЗ, то треба пройти всі етапи прекваліфікації – досьє, інспекції, оцінка якості, безпечності та ефективності. А залежно від АФІ та лікарської форми цей процес має ще бути доповнений процедурами з визначення біодоступності. Дійсно, прекваліфіковане підприємство ПрАТ «Технолог» як виробник, що виготовляє певний ЛЗ, заявником виступила управляюча компанія АТ «Лекхім», офіс якої розташований в Києві. Наразі в наших планах – прекваліфікація інших ЛЗ, у тому числі розчинів для ін'єкцій, які виготовляє наше підприємство ПрАТ «Лекхім-Харків». Також продовжимо працювати в напрямку прекваліфікації твердих лікарських форм, оскільки до закупівель допускаються лише ті ЛЗ, які мають прекваліфікацію. Їхній список офіційно публікується на сайті ВООЗ в розділі «Prequalification medicine». Там вже близько 700 прекваліфікованих препаратів. У

нас налагоджена пряма комунікація з відповідними структурами ВООЗ і асесорами в Копенгагені, а також з інспекторами в Женеві (Швейцарія). Так чи інакше, кожні 3 роки ми будемо проходити перевірку на відповідність вимогам GMP ВООЗ.



### **Г.З.: Коли почнуться перші поставки препарату Протіонамід в системі закупівель у ВООЗ?**

**М.Р.:** Закупівлю протитуберкульозних ЛЗ здійснює компанія Stop TB, що проводить тендери раз на два роки. Сьогодні ми працюємо з ними і пройшли відповідні процедури верифікації як прекваліфікований виробник. Наш препарат Протіонамід, таблетки по 250 мг, внесено в їхню базу і ми очікуємо на тендер вже наступного року. Отже, наша команда не просто сподівається, а вірить в те, що

це буде здійснено, і вже з наступного року ми будемо бачити цифри. Stop TB має дуже зрозумілу систему внесення всієї інформації в базу даних. Приємно працювати з професіоналами!

### **Г.З.: Пане Михайле, що б Ви порадили спеціалістам фармацевтичних компаній, які зважаться на проходження прекваліфікації ВООЗ?**

**М.Р.:** Процедура прекваліфікації дуже важлива у багатьох аспектах. Наприклад, препарати для лікування хворих на СНІД, які ми також виробляємо, не можуть брати участь у внутрішніх українських тендерах МОЗ через вимогу щодо їхньої обов'язкової прекваліфікації. Те саме скоро буде стосуватися і протитуберкульозних ЛЗ. Згоден, що для українських виробників такі вимоги для участі в українських державних закупівлях є пе-

ребільшеними з огляду на відповідні вимоги, що висувуються до вітчизняних виробників, які мають українську сертифікацію GMP, але розуміння всієї процедури і підвищення стандартів робить нас готовими до будь-яких викликів. Оперативну діяльність завжди супроводжують витрати. Окрім цього, як я вже зазначав раніше, в багатьох країнах існує процедура прискореної реєстрації ЛЗ, які мають прекваліфікацію.

Ще раз підкреслюю: прекваліфікація дала нам розуміння, що відповідність вимогам потребує постійного вдосконалення і переоснащення технічних засобів, оскільки без сучасного лабораторного і технологічного обладнання неможливо розробити ЛЗ, які б відповідали усім вимогам та були біоеквівалентними. Також висловлюю особливу вдячність персоналу та всім співробітникам ПрАТ «Технолог» за гарну та професійну роботу до і під час проведення прекваліфікації.

Додам, що протоколи та стандарти лікування постійно змінюються. Наприклад, вийшли нові рекомендації ВООЗ щодо лікування хворих на туберкульоз, де вже зазначені нові схеми лікування та переваги певних ЛЗ з іншими діючими речовинами та їх комбінацією. І ми це враховуємо, оскільки розуміємо, що треба рухатися далі.

**Г.З.: Пане Михайле, бажаємо успіхів Вам і ГФК «Лекхім»! Сподіваємося, що цей проєкт завершиться успішно, український виробник стане постачальником такого важливого препарату для всіх країн світу і даний проєкт буде важливою віхою. У Вашій компанії відбувся значущий «квантовий скачок» – з української вона набуває статусу міжнародної, яка прекваліфікована ВООЗ і може постачати свої препарати в усі країни світу. Ми дуже вдячні Вам за сьогоднішню бесіду.**

**С.Г.: Я хочу приєднатися до теплих слів Галини і побажати Вам успіху на цьому шляху! ▣**

