

DRUG SUPPLY CHAIN SAFETY - FIGHT AGAINST COUNTERFEIT DRUGS

Elena Drakalska Sersemova

University "Goce Delcev" – Stip, Faculty of Medical Sciences, Republic of N.Macedonia
elena.drakalska@ugd.edu.mk

Bistra Angelovska

University "Goce Delcev" – Stip, Faculty of Medical Sciences, Republic of N.Macedonia
bistra.angelovska@ugd.edu.mk

Dijana Miceva

University "Goce Delcev" – Stip, Faculty of Medical Sciences, Republic of N.Macedonia
dijana.miceva@ugd.edu.mk

Elmedina Sakir

elmedina.151010@student.ugd.edu.mk

Abstract: A counterfeit medication or drug is defined as a pharmaceutical product that is produced and sold with the intention to deceive the consumer about the origin, authenticity or efficacy of the product. This has the potential to be dangerous for consumers as the formulation may contain unusual ingredients or quantities of the ingredients, which can affect the effect of the medication in the body. Counterfeit drugs are a significant threat to human health and safety, as they may not be adequately tested for safety and efficacy, and may have the potential to cause harm to patients. Mislabelling can also cause patient errors or misunderstandings and is another potential for patient harm. The emergence of counterfeit drugs is a global problem due to their impact on the health of patients, the pharmaceutical industry and public health, the increasing prevalence in the world markets, both in terms of sales volume and in terms of the structure of turnover. The measures taken to tackle this problem are global and national and involve a large number of national and professional entities.

The purpose of this paper is to review and compare the recommendations and strategic documents of the WHO, EU, FDA and measures taken in the RSM to prevent / reduce the occurrence of counterfeit medicines on the market and to consider some cases of detection of counterfeit medicines from different countries, types and approaches in resolving, withdrawing from trade and taking sanctions globally. The WHO, EMA, FDA and MALMED data, their guidelines and guidance, as well as relevant primary, secondary and tertiary literature data were summarized to achieve the objectives of the study. We summarized the reviewed literature data and sorted it according to the actual issue of the problem being treated, noted the measures to be taken to prevent or reduce the occurrence of counterfeit medicines, compared the proposed measures and drew appropriate conclusions. The Republic of North Macedonia follows the recommendations and takes appropriate measures to prevent / reduce the occurrence of counterfeit medicines on the market and develop a national strategy to combat counterfeit medicines. The project carrier is the Agency for Medicines and Medical Devices with a multi-sectoral approach of all participants in the system and in accordance with WHO guidelines. The fight against counterfeit drugs must be global and set on a sound basis, with the active participation of all stakeholders of the system at national and international level.

Keywords:

counterfeit drugs, fake drugs, drug supply, security

Field: Medical sciences and Health

БЕЗБЕДНОСТ ВО ЛАНЕЦОТ НА СНАБДУВАЊЕ СО ЛЕКОВИ – БОРБА ПРОТИВ ЛАЖНИ ЛЕКОВИ

Елена Дракалска Серсемова

Универзитет Гоце Делчев - Штип, Факултет за медицински науки, Република С. Македонија
elena.drakalska@ugd.edu.mk

Бистра Ангеловска

Универзитет Гоце Делчев - Штип, Факултет за медицински науки, Република С. Македонија
bistra.angelovska@ugd.edu.mk

Дијана Мицева

Универзитет Гоце Делчев - Штип, Факултет за медицински науки, Република С. Македонија
dijana.miceva@ugd.edu.mk

Елмедина Шакир

elmedina.151010@student.ugd.edu.mk

Апстракт: Фалсификуван (лажен) лек е дефиниран како фармацевтски производ, кој се произведува и продава со намера да го измами потрошувачот за потеклото, автентичноста или ефикасноста на производот. Сето ова претставува потенцијална опасност за потрошувачите, бидејќи фалсификуваниот производ може да не содржи активни компоненти или да содржи помалку од наведените, а сето тоа може да влијае на ефектот на лековите во организмот. Фалсификуваните лекови претставуваат сериозна опасност за здравјето и безбедноста на пациентите, заради непотврдена безбедност и ефикасност. Погрешното означување на лековите исто така предизвикува недоразбирања и ја зголемува појавата на грешки кои можат да влијаат на здравјето на пациентите.

Појавата на фалсификувани лекови претставува глобален проблем заради нивното влијание на здравјето на пациентите, фармацевтската индустрија и јавното здравје, и се поголемата застапеност на светските пазари, како во поглед на обемот на продажба, така и во погледот на структурата на прометот. Мерките што се превземаат за справување со овој проблем се глобални и национални и вклучуваат голем број на државни и професионални субјекти. Цел на овој труд е да ги разгледаме и споредиме препораките и стратешките документи на СЗО, ЕУ, FDA и мерките што се превземаат во РСМ за спречување/намалување на појавата на фалсификувани лекови на пазарот и да разгледаме некои случаи на откривање на фалсификувани лекови од различен тип како и приодите во решавање, повлекување од промет и превземени санкции на глобално ниво.

За остварување на целите на трудот користени се податоци од СЗО, ЕМА, FDA и МАЛМЕД, нивни упатства и насоки, како и релевантни литературни податоци од примарна, секундарна и терциерна литература, кои ги сумиравме и направивме споредба на предложените мерки и на крај извлековме соодветни заклучоци. Прегледаните литературни податоци ги сумиравме и ги подредивме според актуелноста на третиралиот проблем, ги забележавме мерките кои треба да се преземат за да се спречи односно намали појавата на фалсификувани лекови, направивме споредба на предложените мерки и извлековме соодветни заклучоци. Република Северна Македонија ги следи препораките и превзема соодветни мерки за спречување/намалување на појавата на фалсификувани лекови на пазарот и изготвува национална стратегија за борба против фалсификувањето на лековите; носител на проектот е Агенцијата за лекови и медицински средства со мултисекторски пристап на сите учесници во системот и во согласност со препораките на СЗО.

Борбата против фалсификувани лекови мора да биде глобална и поставена на здрави основи, со активно учество на сите чинители на системот на национално и на меѓународно ниво.

Клучни зборови: лажни лекови, снабдување со лекови, безбедност

Област: Медицински науки и здравство

1. ВОВЕД

Фалсификуван (лажен) лек е фармацевтски производ кој се произведува и продава со намера да се измами за неговото потекло, автентичност или ефикасност. Во фалсификувани лекови спаѓаат оние кои не содржат или содржат помалку од наведените активни компоненти, имаат додадени засилувачи, променет состав, погрешно презентирани или продадени со лажно име или бренд. Фалсификуваните лекови со низок квалитет може да предизвикаат некоја од неколкуте опасни здравствени последици, вклучувајќи ги и несаканите ефекти и алергиските реакции, покрај очигледниот недостаток на ефикасност. Лажни медицински производи се локален и глобален здравствен проблем поврзан со интегритетот на ланецот на производство и снабдување кој мора да се спречи, открие и на кој треба ефикасно да се одговори, притоа одржувајќи ја перспективата на јавното здравство. Ваквиот проблем е особено тежок во земји со слаби или непостоечки здравствени регулаторни системи и инфраструктури на здравствениот надзор, со што е зголемен ризикот дека медицински производи кои не се во согласност со националните и регионалните здравствени регулативи ќе бидат произведени и/или дистрибуирани - а сето тоа ги става пациентите во опасност. Во 2003 година, Светската Здравствена Организација, дала проценка дека годишната заработка од супстандардни и/или фалсификувани лекови била на 32 милијарди американски долари. Неколку технологии може да се покажат како корисни во борбата против проблемот со фалсификувани лекови. Пример е радиофреквентна идентификација, која користи уреди за следење и идентификување на предмети, како што се фармацевтски производи преку следење на индивидуалните сериски броеви на контејнерите што ги содржи секој производ.

2. ЦЕЛ НА ТРУДОТ:

Цел на овој труд е:

- Да ги разгледаме препораките и стратешките документи на СЗО, ЕУ, FDA и мерките што се превземаат во РСМ за спречување/намалување на појавата на фалсификувани лекови на пазарот

- Да направиме споредба на мерките што се превземаат/предлагаат од СЗО, ЕУ, FDA и во РСМ за спречување на нивното присуство на пазарот и достапноста до пациентите во светот и кај нас
- Да разгледаме некои случаи на откривање на фалсификувани лекови од различен тип и приодите во решавање, повлекување од промет и превземени санкции на глобално ниво

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За остварување на целите на трудот користени се податоци од СЗО, ЕМА, FDA и МАЛМЕД, нивни упатства и насоки, како и релевантни литературни податоци од примарна, секундарна и терциерна литература, со користење на пребарувачот PubMed. Прегледаните литературни податоци ги сумиравме и ги подредивме според актуелноста на третируваниот проблем, ги забележавме мерките кои треба да се преземат за да се спречи односно намали појавата на фалсификувани лекови, направивме споредба на предложените мерки и извлековме соодветни заклучоци.

4. РАЗРАБОТКА НА МАТЕРИЈАЛОТ И ДИСКУСИЈА

Светската Здравствена Организација има дадено насоки за развивање на национален план за превенција, детектирање и одговарање на активности и однесувања кои резултираат во субстандардни/споредни/лажно-означени/лажни/фалсификувани медицински производи (SSFFC – substandard/spurious/falsey-labelled/falsified/counterfeit). Активности и однесувања што резултираат во медицински производи SSFFC се локален и глобален здравствен проблем поврзан со интегритетот на ланецот на производство и снабдување кој мора да се спречи, открие и на кој треба ефикасно да се одговори, притоа одржувајќи ја перспективата на јавното здравство. Високи цени, несоодветен пристап до прифатливи лекови и недостиг на лекови се стимулации за активности и однесувања што резултираат во медицински производи SSFFC. Овие проблеми мора да се решат од гледна точка на јавното здравство. Треба да се посвети внимание на снабдувањето со медицински производи SSFFC преку интернет, со оглед на неговите специфичности, предизвиците вклучени во неговата превенција, откривање и ефективно реагирање, како и тоа дека овој проблем достигна глобално ниво. (*WHO A70/23* (2017)).

FDA развива стратегија за намалување на здравствениот ризик од влез на SSFFC на пазарот. За осигурување на ланецот на снабдување со лекови, FDA дава насоки за Стандардизирана Нумеричка Идентификација на лековите – Standardized Numerical Identifiers (SNI). SNI за лековите треба да биде сериски национален код на лек (serialized National Drug Code sNDC), кој се состои од националниот код на лекот кој одговара на специфичниот медицински производ, комбиниран со единствен сериски број даден од производителот или оној кој го препакува лекот за секое индивидуално пакување. Сериските броеви треба да бидат нумерички или алфанумерички и треба да имаат не повеќе од 20 карактери.

Овој начин на превенција на SSFFC, дозволува идентификување на индивидуалните пакувања од секој лек, што овозможува следење на истите лекови. Повеќето лекови веќе имаат NDC, па преку комбинација на серискиот број до 20 карактери со NDC, добиениот sNDC е доволно робуствен да поддржи билиони од примероци. Овој пристап им овозможува на производителите и оние кои го препакуваат лекот да имаат единствена идентификација на секое пакување од лекот. (*FDA, 2010*).

Европската Унија има силна правна рамка за лиценцирање, производство и дистрибуција на лекови. На крајот на ланецот на дистрибуција, само лиценцираните аптеки и одобрените трговци на мало имаат дозвола да понудат лекови за продажба, вклучително и легитимната продажба преку интернет.

Во јули 2011 година, ЕУ ја зајакна заштитата на пациентите и потрошувачите со усвојување на нова Директива за фалсификувани лекови за човечка употреба. Директивата стапи во сила на 21 јули 2011 година. Земјите-членки имаа обврска да започнат со примена на своите мерки во јануари 2013 година.

Оваа Директива има за цел да спречи фалсификувани лекови да влезат во легалниот синџир на снабдување и да станат достапни за пациентите, а воедно воведува и усогласени безбедносни и засилени контролни мерки низ цела Европа со примена на нови мерки. (*EMA Falsified medicines: overview*).

ЕМА тесно соработува со Европската комисија и земјите членки на ЕУ во спроведувањето на Директивата за фалсификувани лекови. Оваа соработка ја вклучува и Европската дирекција за квалитет на лекови и здравствена заштита (EDQM) и Меѓународната борба против фалсификување на медицински производи (ИМПАСТ – International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce).

ЕМА ја координира размената на информации за фалсификувани нотификации за лекови поврзани со централно овластени лекови, обезбедувајќи информации до националните надлежни органи на земјите-членки на ЕУ, кои се одговорни за истражување на ланецот на снабдување и одлучување за дејствување на пазарот. Агенцијата, исто така, соработува со меѓународни трговски договори против фалсификување и други инструменти за кривично законодавство, како што е Конвенцијата на лекови на Конвенцијата на Советот на Европа и Организацијата за економска соработка и развој (OECD) за фалсификување. (*Kohli V.P. (2018)*).

Во Република Северна Македонија се бележат откриени фалсификувани лекови како што се: Viagra, Gestormone, Vit. AD sol. (и педијатриските лекови се фалсификуваат !!!), Nitroglicerine Liguallate. (Захаријев. И. et al. 2016)

Утврдените определби за успешна борба против фалсификуваните лекови во Република Северна Македонија се совпаѓаат со општите принципи поставени на меѓународно ниво: силна и добро организирана инспекција, ефикасна царина и полициски органи, соработка помеѓу царината, МВР и Агенцијата за лекови, соработка со агенциите од соседството и Европската агенција за лекови (ЕМА), ригорозна контрола на лековите, заштитни мерки согласно Законот за лекови и медицински помагала. Борбата против фалсификуваните лекови е перманентна обврска на повеќе институции, органи, експерти, здравствени работници: Агенција за лекови, фармацевтската индустрија, велдрогериите, аптеките, здравствените установи (државни и приватни), здравствените работници (лекари, фармацевти и стоматолози).

Во изминатиот период се регистрирани 345 фалсификувани трговски марки (2014) како резултат на 157 спроведени акции во областа на заштита на правата од интелектуална сопственост, 945 илјади парчиња и 768 kg се нотирани како привремено задржана стока (2014) а уништени се 66 илјади парчиња фалсификувана стока во 2014. Заплени се 1014 таблети Viagra, Cialis, Kamagra.

Експертите укажуваат дека и здравствените работници треба да се едуцираат како да се препознаат фалсификуваните лекови, а кога постои сомнеж дека има фалсификуван лек веднаш треба да се известат Агенцијата за лекови. Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Северна Македонија (МАЛМЕД), како државна институција чија главна цел е заштита на здравјето на пациентите, преку обезбедување на квалитетни, безбедни и ефикасни лекови на пазарот, има значајна улога во решавањето на проблемот со фалсификувани лекови во Р. С. Македонија. За таа цел, МАЛМЕД започна со активности за реализација на проектот „Градење на национална стратегија за борба против фалсификувањето на лекови“. Носител на проектот е МАЛМЕД, а како учесници во проектот се вклучени сите државни институции засегнати од овој проблем: Центар за испитување и контрола на лекови, Министерство за здравство, Сектор за контрола и истраги, Служба за борба против економски криминал, Царинска управа, Сектор за финансиски криминал, Оддел за сузбивање на организиран и сериозен криминал, Министерство за внатрешни работи, Министерство за правда и Јавно обвинителство. Главните цели на проектот се градење на национална стратегија за борба против фалсификувањето на лекови и воспоставување на регионална и меѓународна соработка во борбата против фалсификувањето на лекови. За реализација на целите на проектот предвидено е преземање на голем број активности во согласност со препораките на Светската здравствена организација и *Medicrime* конвенцијата. Реализацијата на сите предвидени активности во проектот ќе резултира со изработка на национална стратегија за борба против фалсификувањето на лекови, врз основа на која ќе се овозможи преземање на мерки за навремено откривање и спречување на фалсификуваните лекови во Р. С. Македонија, како и развивање на комуникација на регионално и меѓународно ниво за борба против оваа глобална закана. (Малмед 2017).

4.1. Споредба на мерките за спречување/намалување на појавата на фалсификувани лекови од СЗО, FDA, ЕМА и Република Северна Македонија

Табела 1. Споредба на мерките меѓу СЗО, FDA, ЕМА и Република Северна Македонија

СЗО	
Цели	<ol style="list-style-type: none"> 1. Подобра превенција на влегување на лажните лекови на маркетингот 2. Подобра детекција на лажни медицински производи 3. Поефективен одговор на лажните медицински производи и поефективен одговор на активностите и однесувањата кои резултирале во лажниот медицински производ
Мерки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Воспоставете или разгледајте го законодавството и регулативата со цел спречување, откривање и одговор на дејствија, активности и однесувања што резултираат во SSFFC медицински производи 2. Зајакнување на капацитетот на националните и регионалните регулаторни органи 3. Соработување со соодветните засегнати страни 4. Зајакнување на капацитетот на другите владини тела, следејќи ја перспективата на јавното здравство 5. Сензитизирајте ги засегнатите страни за ризиците од дејствија, активности и однесувања што резултираат со SSFFC медицински производи 6. Спречување, следење и контрола на дејствија, активности и однесувања што резултираат во снабдување на медицински SSFFC преку интернет 7. Соработка за да се обезбеди достапност на безбедни и прифатливи медицински производи 8. Зајакнување на системот за фармаковигиланца 9. Зајакнување на програмите за постмаркетиншко следење 10. Зајакнување на лабораторискиот капацитет и можности за контрола на квалитетот на медицинските производи и откривање на SSFFC медицински производи 11. Подобрување на размена на информации за инциденти на национално, регионално и глобално ниво 12. Обезбедување на навремена интервенција на националните и регионалните регулаторни органи да реагираат брзо и сразмерно, со цел да се заштити јавното здравје, на инциденти кои вклучуваат дејствија, активности и однесувања што резултираат со SSFFC медицински производи
FDA	
Цели	<ol style="list-style-type: none"> 1. Подобра превенција за влегувањето на SSFFC на пазарот 2. Подобра детекција на SSFFC медицинските производи преку 3. Поефективен одговор кон SSFFC медицинските производи
Мерки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Намалување на производството на SSFFC медицински производи 2. Подобар интегритет и надзор на ланецот на снабдување 3. Поефективно испитување на сомнителни компоненти 4. Посигурна потврда дека производите се SSFFC и ефективно иснормирање 5. Поефективно отстранување на SSFFC медицинските производи од пазарот
EMA	
Цели	<ol style="list-style-type: none"> 1. Силна правна рамка за лиценцирање, производство и дистрибуција на лекови 2. Подобра заштита на пациентите и потрошувачите 3. Спречување на фалсификуваните лекови да влезат во легалниот синџир на снабдување
Мерки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Безбедности карактеристики на лековите – Овластените лица за маркетинг се должни да постават две безбедносни карактеристики на пакувањата на лекови. 2. Нови одговорности за трговците со лекови во ланецот на снабдување и специфични одредби за ДДП 3. Активни супстанции и ексципиенси – сите кои се произведени надвор од ЕУ мора да бидат придружени со писмена потврда од регулаторниот орган на земјата увозник 4. Интернет продажба – овластените аптеки мора да имаат специфично лого
PCM	
Цели	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проценка на состојбата со проблемот на фалсификувани лекови во Р.М. 2. Подигнување на свеста за фалсификувани лекови кај експертите и надлежните институции 3. Воспоставување на меѓуинституционална соработка за борба против фалсификувани лекови 4. Развој на национална стратегија 5. Развивање на комуникација на регионално и меѓународно ниво за борба против оваа глобална закана
Мерки	<ol style="list-style-type: none"> 1. Подобрување на контролата на квалитетот на лековите на пазарот; 2. Ревизија на националната легислатива поврзана со фалсификувањето на лекови; 3. Градење и воспоставување на меѓуинституционална соработка за борба против фалсификуваните лекови; 4. Подигање на свеста за фалсификуваните лекови кај експерти од надлежните институции, како и подигање на јавната свест за ризикот од фалсификуваните лекови.

Од табелата може да се забележи дека СЗО, FDA, EMA и PCM имаат исти цели во однос на лажните лекови, односно превенција, детекција и одговор на лажните медицински производи. Во PCM не е

изготвен стратешки документ и поставените цели за подигање на свеста, градење и воспоставување на меѓуинституционална соработка и развој на националната стратегија всушност претходат на целите за превенција, детекција и одговор на лажните медицински производи, со што РСМ покажува дека се стреми кон остварување на напредните цели поставени во СЗО, FDA, ЕМА. Предложените мерки на Светската Здравствена Организација се сеопфатни и претставуваат модел за делување на земјите кои немаат сопствена стратегија. FDA, ЕМА и надлежните органи во РСМ (МАЛМЕД) спроведуваат соодветни мерки во законодавство и регулативата, зајакнување на капацитетот на регулаторните органи, спречување, следење и контрола на дејствија и активности кои водат до лажни медицински производи, подобар квалитет, безбедност и ефективност на активните компоненти, подобар надзор, ефективно информирање и отстранување на лажните медицински производи, согласно препораките на СЗО и сопствените искуства. Во РСМ како мерка постои и подигање на свеста за фалсификувани лекови кај експерти од надлежните институции и подигнување на јавната свест за ризикот од фалсификуваните лекови, како и проект за изготвување на стратешки документ.

5. ЗАКЛУЧОК

Светската Здравствена Организација, Агенцијата за храна и лекови на САД и Агенцијата за лекови на Европа имаат дадено свои насоки за развивање на национални планови за превенција, детекција и решавање на активности и однесувања кои резултираат во лажни лекови, односно субстандардни/споредни/лажно-означени/лажни/фалсификувани медицински производи (SSFFC – substandard/spurious/falsey-labelled/falsified/counterfeit). Република Македонија ги следи препораките и превзема соодветни мерки за спречување/намалување на појавата на фалсификувани лекови на пазарот. Во тек активностите за градење на национална стратегија за борба против фалсификувањето на лековите; носител на проектот е Агенцијата за лекови и медицински средства со мултисекторски пристап на сите учесници во системот и во согласност со препораките на СЗО. Борбата против фалсификувани лекови мора да биде глобална и поставена на здрави основи, со активно учество на сите чинители на системот на национално и на меѓународно ниво.

6. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- [1] A70/23 (2017). *Appendix 1 Guidance on developing a national plan for preventing, detecting and responding to actions, activities and behaviours that result in substandard/spurious/falseylabelled/falsified/counterfeit* (ssffc) *medical products*https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/mechanism/A70_23-en6-14.pdf
- [2] Di Giorgio, D. (2015). White Paper on Operation Volcano, The Herceptin Case: story, lesson learned, proposals, AIFA, AEMPS, AGES, ICZ, MHRA. Rome, AgenziaItaliana del Farmaco.
- [3] FDA *Global Strategic Framework for SSFFC Medical Products*<https://www.fda.gov/media/92297/download>
- [4] Guidance for Industry Standards for Securing the Drug Supply Chain - Standardized Numerical Identification for Prescription Drug Packages (2010) <https://www.fda.gov/media/78317/download>
- [5] Falsified medicines: overview<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/falsified-medicines-overview>
- [6] Kohli V.P. (2018) Combatting Falsification and Counterfeiting of medicinal products in the European Union – A legal Analysis. Doctoral School of business and management, Copenhagen business school. <https://pdfs.semanticscholar.org/86df/343d9c0511f1b78f7798e1b362c4c162c28c.pdf>
- [7] Paul-Ehrlich Institut, an institution of the Federal Ministry of Health, Federal Republic of Germany (2014). AktuelleInformationenzugestohlenen Herceptin-Fläschchen, NachneuenErkenntnissensindauchChargen des Arzneimittelse Remicade betroffen. Germany.Follow-up information on suspected counterfeit of Herceptin 150 mg.
- [8] Захаријев, И., С. Захаријева, (2016) ФАЛСИФИКАТИ ВО ФАРМАЦИЈАТА - КАКО УСПЕШНО ДА СЕ БОРИМЕ ПРОТИВ ОВОЈ ГЛОБАЛЕН ПРЕДИЗВИК Сефалсификуваат и лековизадеца, Voxmedicгодина XXV I број 91
- [9] Реализација на проект за фалсификувани лекови (2017) <https://malmed.gov.mk/реализација-на-проект-за-фалсификува/>