

Российский GMP инспекторат: вчера, сегодня, завтра



“Немало времени ушло на то, чтобы сегодня можно было уверенно говорить о профессионализме GMP инспектората Российской Федерации. Эти специалисты представляют нашу страну на зарубежных площадках сегодня. Отрадно отметить, что их труд высоко оценивается иностранными коллегами.

Наш Институт является передовой институцией в отечественной фармации. Мы не просто следим за соблюдением норм и правил – мы готовим специалистов, формируем экспертную базу, расширяем компетенции участников рынка и наглядно доказываем то, что Россия является серьезным игроком в мировой фармации.

Владислав Шестаков
директор ФБУ «ГИЛС и НП», заместитель
руководителя государственного GMP инспектората

Российский GMP инспекторат существует уже более полутора лет: в декабре 2015 г. Федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» было уполномочено на проведение инспектирования производителей лекарственных средств для медицинского применения, производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации, на соответствие требованиям правил GMP. За прошедший срок было проведено большое количество инспекций, разработаны программы обучения и повышения квалификации для инспекторов, а сам отечественный инспекторат занял серьезные позиции на международном уровне.

25 июля 2017 г.

ПОКАЗАТЕЛИ 2016-2017

Начнем с того, для чего вообще организуются инспекционные проверки. В ходе данных мероприятий инспекторы должны оценить, в каком состоянии находятся фармацевтические производства, которые поставляют лекарственную продукцию в Россию, выяснить, насколько эта информация совпадает со сведениями, заявленными в регистрационном досье, и насколько деятельность производственной площадки соответствует российским стандартам надлежащей производственной практики.

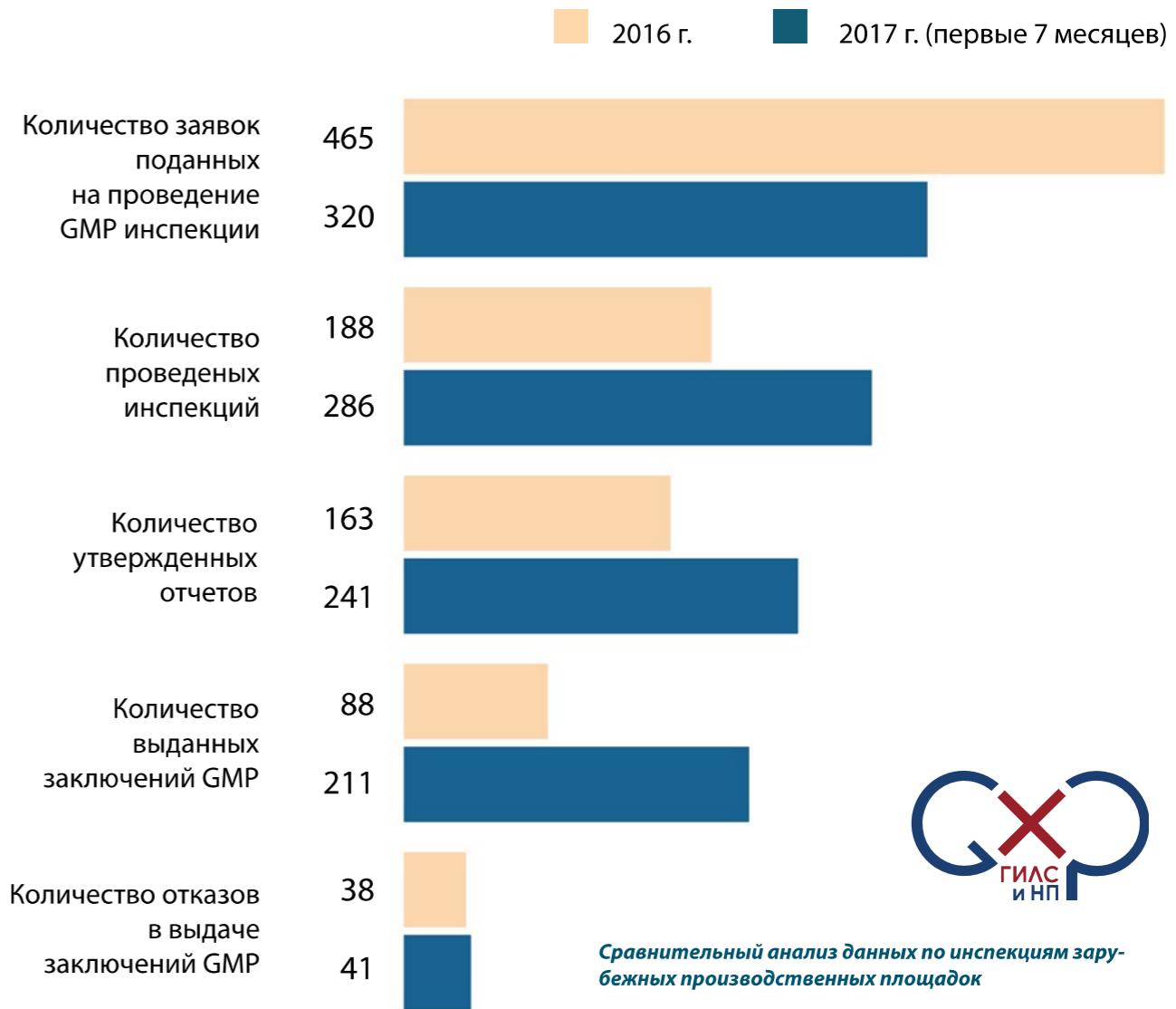
Фактически, первые проверки

зарубежных производственных площадок состоялись только в апреле минувшего 2016 года: понадобилось некоторое время на подачу заявлений со стороны производителей, утверждение плана графика инспекций, составление плана инспектирования производственных площадок и осуществления всех необходимых подготовительных мероприятий.

Достойную иллюстрацию работы российского GMP инспектората демонстрируют статистические показатели. В 2016 г. в Министерство промышленности и торговли Российской Федерации поступило 620 заявок на проведение инспекций по площадкам.

Из них в Федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») было передано 465, по которым провели 188 проверок. За первые семь месяцев 2017 г. количество заявок, направленных в инспекторат, составило 320, а инспекций было проведено уже 286 (при годовом плане на более чем 500).

В 2016 г. по проведенным инспекциям было утверждено 163 отчета; в 2017 г. эта цифра выросла до 241. За 7 месяцев текущего года было выдано 211 заключений (против 88 в 2016 г.), а также 41 отказ в выдаче заключений (38 в прошедшем году).



“

За несколько лет своего существования российский GMP инспекторат стал достаточно авторитетной организацией в мировой фармацевтической отрасли. Наша страна, вступившая в Евразийский экономический союз 1 января 2015 г., является активной участницей процесса создания Единого фармацевтического рынка ЕАЭС – огромной структуры, которая обеспечит качественными лекарствами территории, на которых проживает более 183 млн человек.

Одной из важнейших составляющих, которые определят работу этого глобального рынка – инспекции производственных площадок лекарственных средств. Опыт российского инспектората поможет в формировании общих стандартов GMP для стран-участников, правил регистрации и экспертизы лекарственных средств, GxP-практик, алгоритмов формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств, порядок определения взаимозаменяемости лекарств в соответствии с национальным законодательством и проч.

Наталья Чадова

начальник отдела инспектирования производства ЛС
ФБУ «ГИЛС и НП», член государственного GMP инспектората



Если говорить о географии иностранных инспекционных поездок, то в целом за прошедший год были проинспектированы 188 площадок иностранных производителей из более чем 40 стран, среди которых чаще всего поездки совершались в Индию (31 инспекция), Германию (14 инспекций), Венгрию (11 инспекций), Словению (10 инспекций); замыкают пятерку Польша и Франция (по 8 инспекций).

НЕСООТВЕТСТВИЯ

Всего по результатам инспектирования зарубежных производственных площадок (2016 г.) было выявлено 1801 несоответствие, из которых 126 (7%) были классифицированы как критические, 770 (43%) – как существенные и 905 (50%) – как несущественные (прочие). В среднем, соответственно, по результатам одной проведённой инспекции выявлялись 0,67 критических, 4,1 – существенных и 4,8 – несущественных несоответствий.

В этом списке следует особо отметить существенные несоответствия – их процент достаточно велик, а ведь именно они могут оказывать влияние на качество лекарственных препаратов (а следовательно – на жизнь и здоровье пациента). Можно выделить пять основных категорий этих несоответствий:

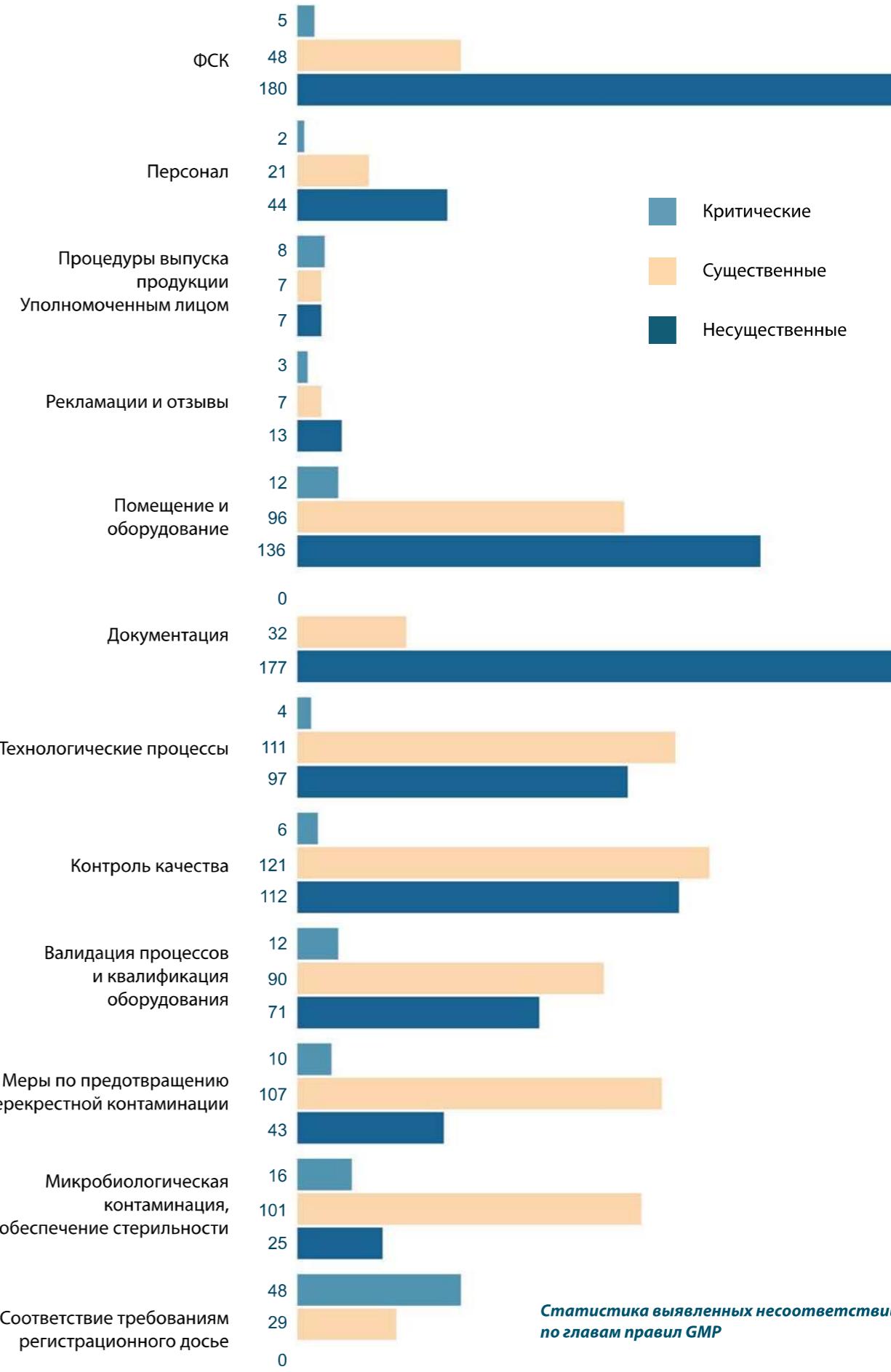
- ◆ процедуры выпуска продукции уполномоченным лицом;
- ◆ меры по предотвращению перекрестной контаминации;
- ◆ процедуры контроля качества готовой продукции;
- ◆ риски микробиологической контаминации и вопросы обеспечения стерильности;
- ◆ несоответствия требованиям регистрационного досье.

В первой категории наиболее часто встречаются замечания по отсутствию должного взаимодействия и прослеживаемости в обмене информацией между Уполномоченными лицами различных производственных площадок (в том случае, когда указан-

ные площадки совместно участвуют в производстве ЛС) и по ненадлежащему закреплению полномочий между уполномоченными лицами в соответствующих соглашениях по качеству.

Во второй инспекторы чаще всего сталкивались с невыполнением требований к токсикологической оценке при проведении валидации очистки оборудования, а также неиспользование всех знаний о свойствах производимых веществ (например – растворимость, адгезивность); с тем, что при проведении валидации очистки оцениваются не все единицы оборудования, задействованные в технологическом процессе, а после внедрения в существующую производственную схему с использованием совмещённого оборудования новых продуктов не производится оценка их влияния на валидированный статус процедур очистки.

Замечания **по третьей категории** касались осуществления выпуска ЛС по результатам контроля нерасфасованной/неупакованной («балк»)



продукции в тех случаях, когда процессы первичной и/или вторичной упаковки могут оказывать негативное влияние на показатели качества готовой продукции; отбора архивных/контрольных образцов в количестве, недостаточном для полного двукратного контроля в соответствии с требованиями регистрационного досье; и осуществления последующего изучения стабильности готовых лекарственных препаратов с использованием неупакованной («балк») продукции.

К четвертой относятся замечания по отсутствию или существенным отклонениям в системе непрерывного мониторинга частиц в зонах класса чистоты А/В, по несоблюдению требований правил к проведению

валидации асептического наполнения (известного как «media fill test») и несоблюдению требований правил к разделению производственных зон по классам чистоты при выполнении операций по асептическому наполнению.

Последняя, **пятая категория** включает осуществления отдельных стадий производства ЛС на производственных площадках, не указанных в составе регистрационного досье, использования методик контроля качества, не соответствующих требованиям регистрационного досье, выпуска лекарственных средств в реализацию на территорию РФ без проведения полного спектра испытаний, указанных в нормативной документации на лекарственное средство.

ПРИОРИТЕТЫ РАЗВИТИЯ GMP ИНСПЕКТИРОВАНИЯ

В самом начале работы российского инспектората наблюдалась недостаточная подготовка площадок к процедуре инспектирования. В результате многие производители получали отказы в выдаче заключений о соответствии стандартам GMP. Сейчас инспекторы наблюдают более серьезную подготовку производственных площадок, что сказывается в свою очередь на количестве выданных GMP-заключений. Это свидетельствует о важности инспекций – если производитель получил подтвержденное экспертами свидетельство качества его продукции, ему можно доверять,

его продукцию можно уверенно приобретать.

Помимо непосредственной деятельности по проведению проверок и подготовке отчетов по результатам инспекций иностранных площадок, инспекторы российского GMP инспектората задействованы в качестве привлекаемой Министерством промышленности и торговли Российской Федерации экспертной организации в проверках российских производителей с целью лицензирования. Они принимают активное участие в обсуждениях и дискуссиях по совершенствованию системы государственного регулирования обращения лекарственных средств, а также в организации совместных обучающих программ для инспекторов и предста-

вителей фармацевтической отрасли как России, так и стран ЕАЭС.

Важная часть работы российского GMP инспектората – интеграция России в мировое фармацевтическое сообщество, участие в формировании регуляторной базы единого фармацевтического рынка между странами-членами ЕАЭС и создание международного независимого экспертов Совета инспекторов. Последний проект наиболее интересен с точки зрения перспектив: он предполагает создание индекса доверия инспекторату, а также позволит повысить уровень инспектирования, внесет прозрачность во взаимопризнание GMP, снизит нагрузку на фармпроизводителей и очевидно улучшит качество производства.

Правила GMP существуют в мире

с 1963 года; их соблюдение гарантирует то, что лекарственные средства будут произведены и доставлены потребителям с четким соблюдением всех необходимых технологий, а значит эти лекарства будут гарантировано качественными. Однако даже при наличии хорошо продуманной и тщательно контролируемой системы правил качества на данный момент невозможно на 100% контролировать все мировые фармацевтические производства. Это означает, что всегда будет необходимость в работе российского GMP инспектората, которая, во-первых, способствует обеспечению людей безопасными лекарствами, а во-вторых, доказывает серьезность позиций России в вопросах эффективности лекарств. ■

Современные тенденции инспектирования производства лекарственных средств на соответствие требованиям GMP

26 июня 2017 г.
Источник: ФБУ «ГИЛС и НП»
gilsinp.ru

27 июня 2017 г. в Москве состоялся круглый стол на тему «Современные тенденции инспектирования производства лекарственных средств на соответствие требованиям GMP». Со-организаторами стали Ассоциация международных фармацевтических производителей (AIPM) и Европейская Федерация фармацевтической отрасли и ассоциаций (EFPIA). Мероприятие прошло при поддержке Федерального бюджетного учреждения «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП»).

Участниками мероприятия стали: старший директор по регуляторным вопросам и политике в области здравоохранения AIPM Елена Попова, директор ФБУ «ГИЛС и НП» Владислав Шестаков, начальник отдела инспектирования производства лекарственных средств Наталья Чадова (ФБУ «ГИЛС и НП»), адъюнкт-профессор Университета Джорджа Вашингтона (США) Стефан Рэннингер, экс-директор департамента по оценке качества, экс-главный GMP инспектор Французского Национального Агентства по безопасности лекарственных средств Лина Эртле (ANSM), председатель Комитета по инвестиционной политике и логистике Михаил

Хазанчук (AIPM, J&J, Российская Федерация), представитель ООО «Центр научного консультирования» Равиль Ниязов, GxP-эксперт Хельга Петерс (F. Hoffmann-La Roche Ltd).

Открывая круглый стол, Елена Попова отметила, что целью данного мероприятия является обсуждение современных тенденций GMP инспектирования, текущих практик и процедур, наиболее актуальных проблем, возникающих в ходе их осуществления, а также возможности использования риска-ориентированных подходов при реализации государственного контроля и перспектив встраивания национальной регуляторной системы в глобальную регуляторную повестку.

«Производство является ключевым элементом жизненного цикла лекарственного препарата, но оно неразрывно связано с остальными этапами его обращения, такими как разработка, регистрация и другими, контроль и надзор за которыми осуществляется несколькими уполномоченными государственными органами. И сегодняшнее мероприятие – это диалог отрасли и регуляторных органов, и, что также немаловажно, это диалог регуляторных органов и экспертных организаций между собой», – подчеркнула Елена Попова.

В ходе сессий обсуждались самые разные вопросы: организация и

проведение инспекций в России и в странах Европейского союза, различия и общие моменты, категоризация наиболее часто выявляемых несоответствий, регуляторный опыт разных стран. Обсуждали также вопросы развития отрасли, перспективы роста и взаимодействия между инспекторатами разных стран.

Работе российского GMP инспектората было уделено особое внимание: В. Шестаков рассказал о достижениях инспектората с момента его появления (конец 2015 г.), представил цифры и поделился планами работы на ближайшее время. А непосредственно о подготовке и проведении инспекций рассказала Н.Чадова:

«Подготовка к инспекции должна проходить как в стенах института [ФБУ «ГИЛС и НП»], так и на самой площадке. Особое внимание заявители должны уделять правильности составления заявления и корректности перечня продуктов, в отношении которых будет проводиться инспектирование. Наш опыт не раз показывал, что этот перечень в процессе подготовки пересматривается по несколько раз. Еще раз обращаем внимание представителей зарубежных производителей на то, что он должен быть окончательно согласован всеми заинтересованными сторонами внутри компании до проведения инспекции (до подписания

соглашения и плана проведения инспекции) – это поможет избежать излишней напряженности как в процессе проведения инспекции, так и при подготовке отчета.

Еще один важный момент в «ожидании инспектора» – предварительный визит представителей производственной компании, до начала инспекции, на проверяемую площадку. В ходе этого визита они должны самостоятельно убедиться в возможности и своевременности проведения инспекции (например, увидеть, что производственная площадка находится по заявленному адресу, функционирует и не закрыта на реконструкцию). Подготовка инспекторов – наша задача, подготовка площадки и документов – задача проверяемой стороны».

Кроме того Н.Чадова говорила о нормативной базе, об основных документах, сроках проверок, наиболее часто выявляемых ошибках, а также о будущем российского GMP инспектората и в частности о том, что сейчас идет большая внутренняя работа по переходу на Правила надлежащих производственных практик, утвержденных в рамках ЕАЭС.

В конце мероприятия участникам было предложено разобрать наиболее частые типовые замечания по итогам проверок вместе со специалистами отрасли. ■