

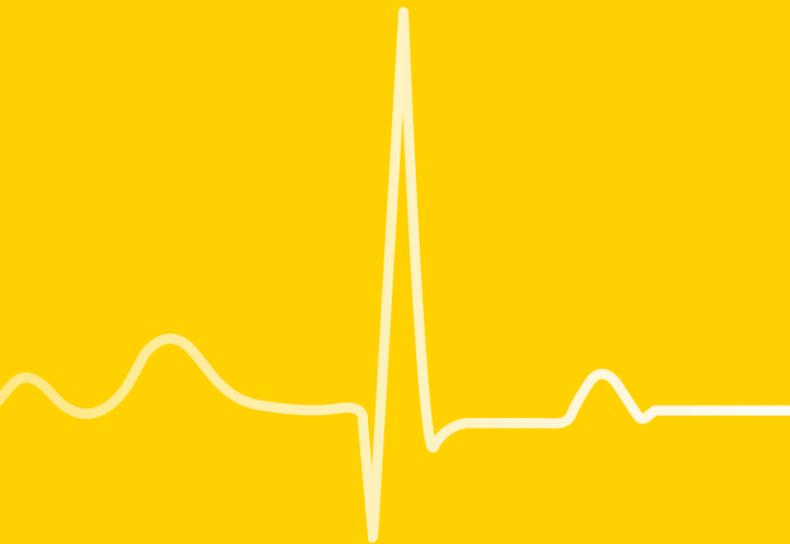


**Abbott**

# Тренды в регулировании и инспекции GMP (правила производства и контроля качества лекарственных средств)

Ивонн Френч,  
вице-президент, отдел гарантии качества  
Abbott, Подразделение признанных на рынке препаратов

# Общие тренды регулирования



# ОБЩИЕ ТРЕНДЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ

- Усиленный контроль за соблюдением регуляторных требований
- Рост штата сотрудников этих органов и большее количество инспекций по всему миру
- Обучение практикам нескольких агентств
- Присутствие местных органов при международных инспекциях
- Взаимное признание FDA–EMA
- Изменение регуляторных требований
- Внимание к целостности данных
- Сериализация и маркировка
- Локализация
- Прозрачность статуса соответствия для органов (FDA в США, Индия, Китай)
- Увеличение частоты выборочных исследований и тестирования продукции

# ПРЕДПОСЫЛКИ НОВЫХ ТРЕНДОВ

Проблемы на рынке (меланин, варфарин)

Проблемы, выявленные в ходе инспекции (умышленная фальсификация данных)

Расширение межурядческой коммуникации

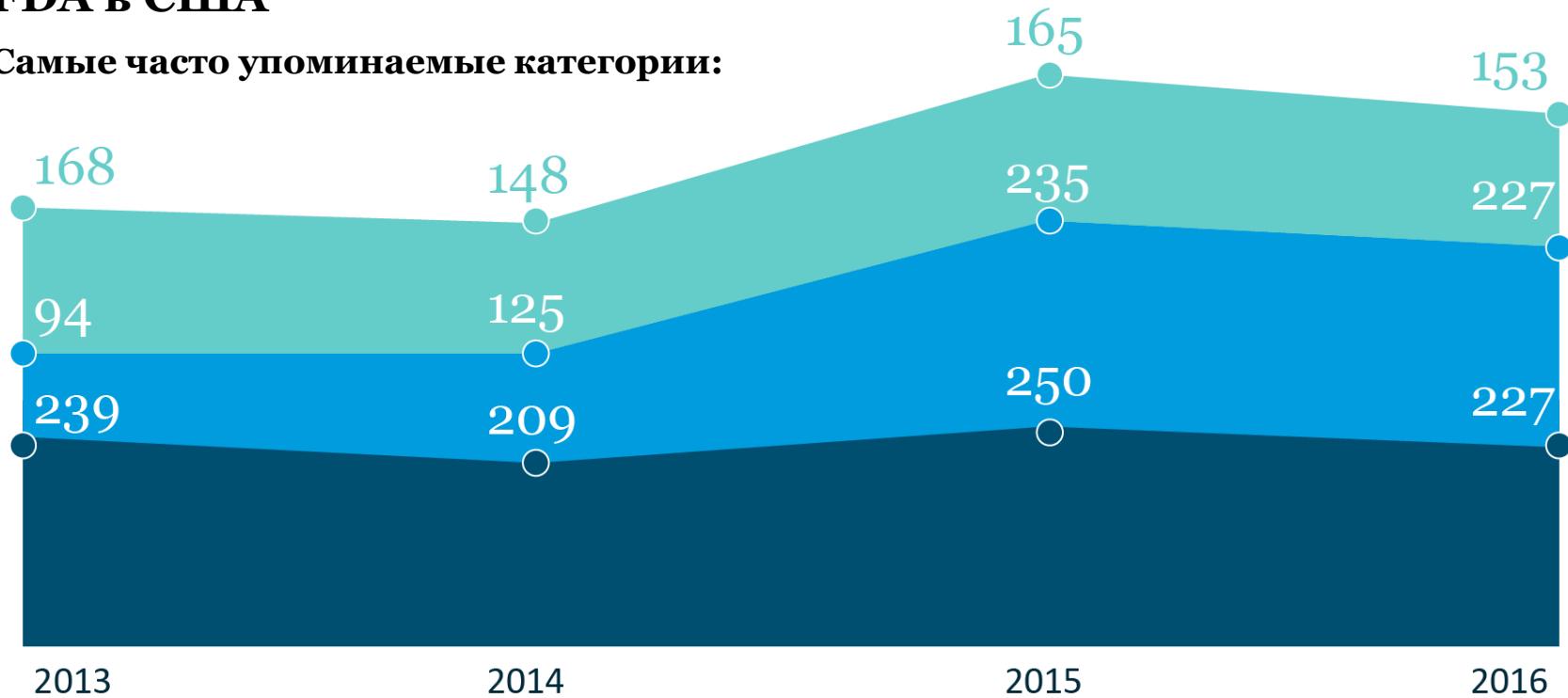
Внимание к проблеме подделок

Стремление к контролю и выгоде для локального бизнеса

# ОБЩИЕ ТРЕНДЫ — РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ

## FDA в США

### Самые часто упоминаемые категории:



- Обязанности отдела контроля качества должны быть изложены в письменной форме и должны соблюдаться.
- Необходимость соответственно оборудованных производственных помещений для предотвращения ошибок.
- Изучение отчетности по продукции, выявление расхождений.

# ОБЩИЕ ТРЕНДЫ — РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ

**Европейское управление по лекарственным средствам  
(ЕМА )**

**Самые часто упомянутые *критичные и важные* проблемы касаются следующего:**



**Система управления  
контролем качества**



**Квалификация/  
валидация**



**Документация**



**Лаборатории  
контроля качества**

# ОБЩИЕ ТРЕНДЫ – РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ

**Агентство по контролю за качеством лекарств и медицинской продукции (MHRA), Великобритания**

**Три наиболее часто встречающиеся категории:**



Система  
качества



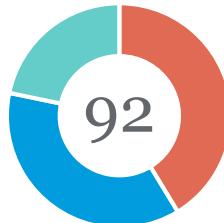
Обеспечение  
стерильности



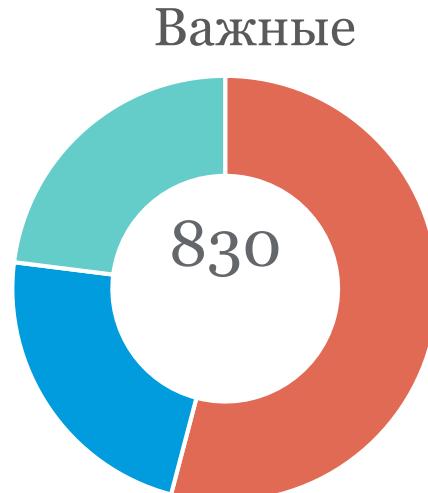
Производство

Другие

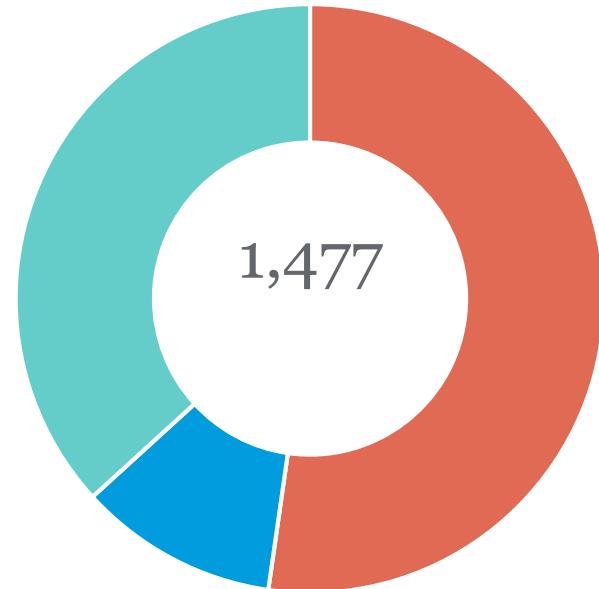
Критичные



Важные



1,477



# ПРИМЕРЫ ВЫЯВЛЕННЫХ MHRA ПРОБЛЕМ, 2015–2016 ГОДЫ



## СИСТЕМА КАЧЕСТВА

- Подготовка оператора производства в области оценки сырья считалась достаточной, если он демонстрировал понимание опросника, однако его практические навыки не оценивались. Обучение операторов асептической зоны было в значительной степени о устаревшим для решения задач по валидации асептических зон.
- Контроль за изменениями был применен после запуска проектов.
- Отсутствует процесс для оценки эффективности корректирующих/профилактических действий, гарантирующих их мониторинг и оценку согласно принципам управления рисками качества.



## ПРОИЗВОДСТВО

- Разные этикетки не были надлежащим образом отсортированы: множество различных этикеток хранилось в одном месте.
- На складе не соблюдались рекомендованные производителем условия влажности для хранения капсульных оболочек (35–65% RH).



## ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТЕРИЛЬНОСТИ

- Упаковку наполняющего оборудования (например, игл для наполнения) просто разрывали. Такой метод вскрытия не исключал попадания волокон в оборудование/конвейер и, как следствие, в продукцию.
- В зоне класса В операторы под стерильными халатами носили уличную одежду.
- Было неоднократно замечено, что операторы касаются внешней стороны стерильных перчаток.
- Вводимые данные и описание процессов не соответствовали действительности и не были презентативны в случае критических ситуаций.

# ОБЩИЕ ТРЕНДЫ – РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ

**Латинская Америка – Три наиболее часто упомянутые категории:**



Валидация



Документация и контроль  
за изменениями



Лабораторный  
контроль

# ОБЩИЕ ТРЕНДЫ – РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ

## Агентство по лекарственным препаратам и медицинским устройствам:

- ✓ Нарушения в сфере процедур, документации и обучения. Было замечено, что операторы пользуются собственными записями, а не одобренными процедурами.
- ✓ Повторный тест проводился без отклонений или не выполнялся в соответствии со спецификацией. Исходные записи не были сохранены в качестве GMP документа, а значит была вероятность подмены отрицательных результатов на допустимые.
- ✓ Испытательные образцы брались без указания цели использования и без документирования взятого количества. А значит существует вероятность, что они могли быть использованы для повторного тестирования.
- ✓ Отсутствовала возможность отслеживания и хранения документов и записей. Документы хранились на складе и в офисах.

Ссылка: Обновление PMDA для презентации Шинобу Узу, руководителя службы безопасности PMDA по безопасности и управлению качеством (18–22 июня 2017 года, ежегодная встреча DIA )

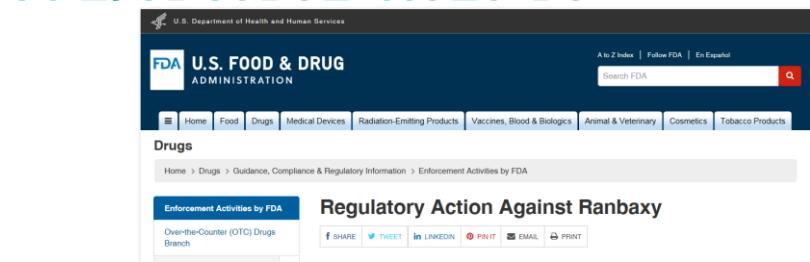
# Тренды в сфере целостности данных



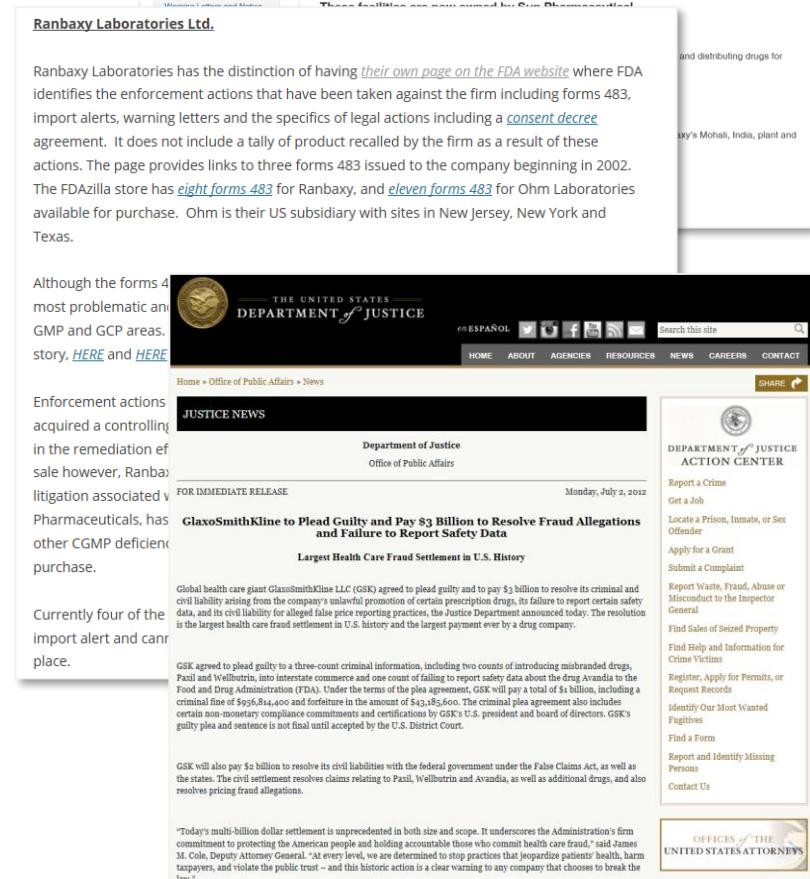
# ТРЕНДЫ В СФЕРЕ ЦЕЛОСТНОСТИ ДАННЫХ – РЕГУЛЯТОРНЫЕ И ПРИНУДИТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ FDA В США

**В связи с проблемой целостности данных орган FDA за последние годы часто:**

- ✓ устраивал регуляторные встречи
- ✓ издавал предупредительные письма
- ✓ налагал предупреждения об импортной продукции
- ✓ прибегал к судебным действиям, которые приводили к определению суда о мировом соглашении (Ranbaxy Laboratories)
- ✓ возбуждал уголовные дела, которые влекли за собой штрафы (GlaxoSmithKline).



The screenshot shows the FDA website's "Drugs" section. A specific page titled "Regulatory Action Against Ranbaxy" is displayed. The page includes a heading, a sidebar with social media sharing options, and a main content area with text about Ranbaxy Laboratories Ltd. The text discusses the company's history and the nature of the enforcement actions taken against it.



The screenshot shows the US Department of Justice website's "JUSTICE NEWS" section. It details a "Largest Health Care Fraud Settlement in U.S. History". The text describes GlaxoSmithKline's agreement to plead guilty and pay \$3 billion to resolve fraud allegations and failure to report safety data. It also mentions the settlement's impact on the pharmaceutical industry and its significance in U.S. history.

# ТРЕНДЫ В СФЕРЕ ЦЕЛОСТНОСТИ ДАННЫХ – РЕГУЛЯТОРНЫЕ И ПРИНУДИТЕЛЬНЫЕ МЕРЫ FDA В США

- ✓ Количество предупредительных писем по GMP возросло более чем в два раза: от 42 в 2015 году до 102 в 2016 году.
- ✓ Количество предупредительных писем, направленных производителям API (субстанций) и производителям дозировочных материалов сравнялось в 2016 году. Причем количество предупредительных писем производителям API значительно выросло по сравнению с 2015 годом.
- ✓ FDA продолжает применять принудительные меры за пределами США (OUS – вне США), где производится большинство дженериков. Количество предупредительных писем, направленных компаниям вне США, более чем в три раза превысило количество писем, направленных национальным компаниям.
- ✓ Компании Индии и Китая получили 71% предупредительных писем, предназначенных компаниям, находящимся вне США.
- ✓ В этом году существенно возросло количество предупредительных писем в США относительно нарушений, связанных с подлинностью данных.
- ✓ Предупреждения об импортной продукции стали предметом 17 из 35 предупредительных писем, направленных производствам вне США в 2016 году. Компании в Китае и Индии, получившие предупредительные письма, фигурировали в 15 из 17 предупреждений об импортных средствах в контексте предупредительных писем.

<http://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-analysis-of-fda-fy-drug-gmp-warning-letters>

http

# ОТВЕТ ЕВРОПЫ НА ПРОБЛЕМУ ЦЕЛОСТНОСТИ ДАННЫХ

- ✓ Европейские регуляторные органы занимают всё более агрессивную позицию, что свидетельствует о значительных изменениях по сравнению с ситуацией тремя годами ранее.
- ✓ Учитывая обоюдное признание FDA инспекций лекарственных заводов, проводимых EMA в Европе, это изменение может стать еще более значительным.
- ✓ Например, в отношении Bend Research в мае 2016 года:
  - Было временно приостановлено действие сертификата GMP вследствие инспекции, проведенной шведским здравоохранительным надзором, при которой обнаружилось «неоднократное пренебрежение... запросом на предоставление достоверной информации».
  - FDA также зафиксировало нарушения на заводе
- ✓ В отношении двух заводов Ranbaxy в мае 2014 года:
  - FDA продлило свое определение об утверждении мирового соглашения и запрет на импорт продукции.
  - EMA временно приостановило действие сертификата GMP на основании инспекции, проведенной FDA, но затем провела собственную инспекцию и была «заверена, что... эти нарушения не представляют риска для здоровья населения».

# ТРЕНДЫ В СФЕРЕ ЦЕЛОСТНОСТИ ДАННЫХ – РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ЕМА

- ✓ Фальсификация источника API: подмена упаковки, этикеток и продажа API, приобретенных у компании, не следующей требованиям GMP (Китай) как произведенных компанией.
- ✓ Отсутствие процедуры и эффективного аудиторского журнала в лаборатории для определения изменений или удаления хроматографических необработанных данных (Китай).
- ✓ Профиль администратора в аудиторском журнале был настроен для всех сотрудников отдела контроля качества (Китай).
- ✓ HPLC был изменен без сохранения предыдущего метода.
- ✓ Система HPLC не требовала пароля для входа.
- ✓ Данные для квалификации системы HVAC были фальсифицированы.

# ТРЕНДЫ В СФЕРЕ ЦЕЛОСТНОСТИ ДАННЫХ – РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МНРА

- ✓ Отсутствие контроля над разрешениями пользователей в системах HPLC, например, отсутствие индивидуальных логинов и разделения на уровне доступа.
- ✓ Настройки в программном обеспечении HPLC не полностью активированы, например, в аудиторском журнале.
- ✓ У аналитика имелся доступ к функции удаления данных.
- ✓ Мануальная интеграция была разрешена постоянно и не требовала дополнительного разрешения.
- ✓ Не проводилось никаких проверок для контроля за целостностью данных в лаборатории; целостность данных не включалась в объем аудита контактных лабораторий.
- ✓ Не проводилась общая оценка рисков электронных систем внутри компании с целью определения стратегий контроля целостности данных.

# ПРОГРАММА КИТАЯ ПО ЦЕЛОСТНОСТИ ДАННЫХ

**CFDA также занимает всё более агрессивную позицию касательно целостности данных, особенно в отношении клинических испытаний.**

**Например:**

- ✓ В 2015 году Агентство подчеркнуло свое намерение ужесточить контроль над фальсификацией данных клинических испытаний лекарственных средств и потребовала проводить самостоятельный аудит GCP в рамках всех клинических испытаний. Многие заявки были отклонены или запрещены.
- ✓ Новые правила GCP в 2016 году делают упор на обязательное поддержание системами точных и отслеживаемых данных.
- ✓ Предложенные поправки в GCP относительно лекарственных средств в 2016 и 2017 годах были еще более обширны и включили конкретные определения и дополнения относительно обеспечения целостности данных, в том числе организацию комитетов по мониторингу данных и использованию электронных данных.
- ✓ В мае 2017 года CFDA выразило мнение о решении проблем, связанных с целостностью данных в процессе контроля над клиническими испытаниями лекарств, которое заключается в принудительных мерах и санкциях (включая уголовные). Оно касается обстоятельств и нарушений, которые можно считать фальсификацией данных.

**CFDA также стремится обеспечить качество данных «жизненного цикла», включая постмаркетинговые данные.**

# Industry perspective



# ПОСЛЕДСТВИЯ НИЗКОГО КАЧЕСТВА

- Отзыв продукции
- Штрафы и санкции
- Конфискация продукции
- Судебное преследование
- Отказ в разрешении регулирующих органов
- Отклонение обновления лицензии GMP, выданной производству

Здоровье пациентов

Правительство

Сообщества

Системы здоровья

