Organisation and procedure

for inspections of foreign manufacturers

16 October 2019

The mandatory inspection for compliance with the rules of good manufacturing practice (GMP) of a pharmaceutical manufacturer wishing to introduce its products into civilian circulation on the Russian market has been formalised since January 1, 2014. However, manufacturers often have questions related to the GMP inspection procedure, and consulting bodies, taking advantage of this situation, often boost the prices for their services in the field of GMP inspection assistance.

Natalia Chadova, Head of the Department for Inspection of Medicines and Expertise of the State Institute of Drugs and Good Practices (FSI "SID & GP"), explains what a foreign pharmaceutical manufacturer should do in order to prepare for a state GMP inspection.

Step one:

The manufacturer of medicines produced outside the Russian Federation (hereinafter referred to as "foreign manufacturer"), or its authorised representative, shall submit **an application for the issuance of a statement** (hereinafter referred to as "application") in the manner approved by an authorised body, indicating the details of the document that confirms the payment of the fee for the statement, directly to the **authorised body (Minpromtorg – Ministry of Industry and Trade of Russia)** in hard copy, send by registered mail with a delivery receipt and list of enclosures or submit the application in the form of an electronic document signed by electronic signature.

Organisation und Durchführung

der GMP-Inspektion von ausländischen Herstellungsunternehmen

16. Oktober 2019

Die obligatorische Durchführung einer Inspektion der Produktionsabläufe eines Pharmaherstellers, dessen Ziel es ist, zu gewährleisten, dass seine Produkte im Güterumlauf auf dem Markt in der Russischen Föderation einbezogen bleiben, zur Feststellung der Einhaltung von Regeln einer ordnungsgemäßen Herstellungspraxis (GMP) wurde ab dem 1. Januar 2014 festgelegt. Die Hersteller haben jedoch oft Fragen im Zusammenhang mit dem Ablauf von GMP-Inspektionen. Die Beratungsfirmen nutzen diese Situation zum eigenen Vorteil und erhöhen häufig die Preise ihrer Leistungen bei der Durchführung von GMP-Inspektionen.

Natalja Tschadowa, Leiterin des Amtes für die Kontrolle der Arzneimittelherstellung der föderalen haushaltsplangebundenen Einrichtung „Staatliches Institut für Arzneimittel und GMP" (FBU „GILSiNP") erklärte, wie der Plan eines ausländischen Arzneimittelherstellers bei der Vorbereitung zu einer staatlichen GMP-Inspektion aussehen soll.

Schritt 1:

Der Hersteller von Arzneimitteln, die außerhalb der Russischen Föderation hergestellt werden (nachfolgend „ausländischer Hersteller" genannt), oder sein bevollmächtigter Vertreter legt bei der **zuständigen Behörde (Ministerium für Industrie und Handel der Russischen Föderation)** unmittelbar den **Antrag auf Ausstellung eines Gutachtens** (nachfolgend „Antrag" genannt) in Papierform vor oder schickt den Antrag als Einschreiben gegen Empfangsbestätigung mit der Inhaltserklärung oder in elektronischer Form mit elektronischer Signatur, unter Einhaltung der von der zuständigen Behörde festgelegten Formvorschriften, unter Angabe der erforderlichen Bestandteile des Belegs, der die Leistung der Zahlung für die Ausstellung des Gutachtens bestätigt.

Dem **Antrag** werden folgende Dokumente beigelegt:

a) eine **Kopie des Dokuments**, das die Befugnisse des bevollmächtigten Vertreters des Herstellers oder des ausländischen Herstellers bestätigt;

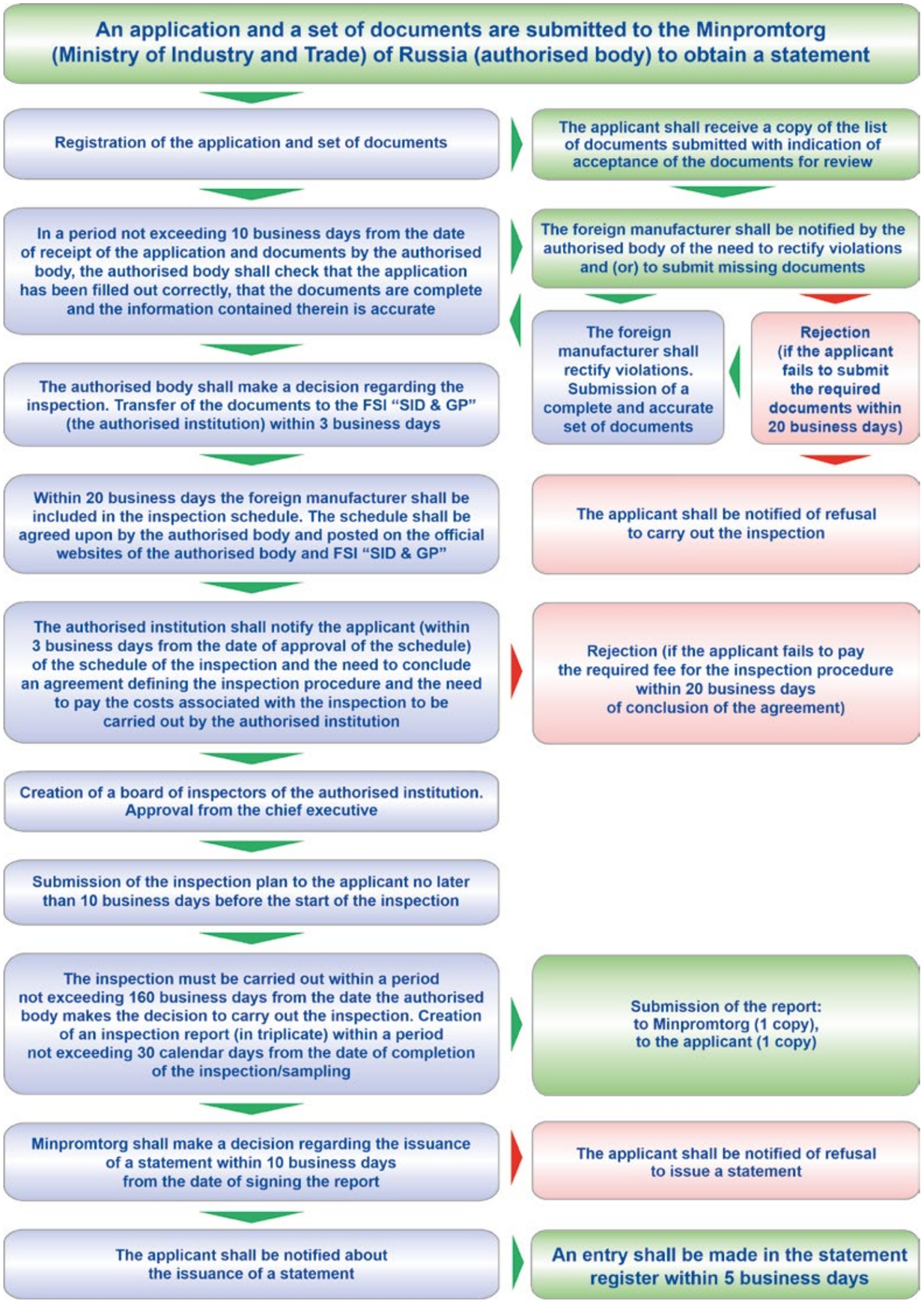
b) eine **Kopie des Unterlagensatzes** der Betriebsstätte;

c) **Angaben zu festgestellten Abweichungen von den Qualitätsanforderungen** von Arzneimitteln, darunter auch bezüglich des Rückrufs von Arzneimitteln über einen Zeitraum von **mindestens 2 Jahren vor der Antragsstellung**;

d) eine **Liste von Arzneimitteln**, die in der Betriebsstätte desjenigen Herstellers oder desjenigen ausländischen Herstellers hergestellt werden, bei dem die Inspektion durchgeführt wird;

e) eine **Kopie der Lizenz**, die von der zuständigen Behörde des Landes des ausländischen Herstellers ausgestellt wurde (oder eine Kopie des Dokuments, auf dessen Grundlage der ausländische Hersteller die Arzneimittel herstellt), sowie die Übersetzung dieser Lizenz ins Russische mit der ordnungsgemäßen Beglaubigung (falls solch ein Dokument durch die Gesetze des Landes des ausländischen Herstellers vorgesehen wird);

f) ein **Schreiben** über die Zustimmung des ausländischen Herstellers zur Durchführung der Inspektion.



Falls ein Arzneimittel in den Betriebsstätten an verschiedenen Standorten hergestellt wird, werden die Anträge und die Unterlagen für jede Betriebsstätte vorgelegt.

Schritt 2:

Die zuständige Behörde kontrolliert innerhalb von höchstens 10 Arbeitstagen ab Eingang des Antrages und der Unterlagen bei der zuständigen Behörde, ob der Antrag richtig ausgefüllt wurde sowie die **Vollständigkeit** der Unterlagen und die **Richtigkeit** der darin enthaltenen Angaben.

Die zuständige Behörde trifft eine Entscheidung über die Durchführung einer Inspektion in folgenden Fällen:

- die im Antrag und in den Unterlagen enthaltenen **Angaben erfüllen** die festgelegten Anforderungen,
- **bei der fristgerechten Beseitigung von Verstößen** innerhalb von 20 Arbeitstagen ab Eingang der Information über genannte Verstöße bei der zuständigen Behörde.

Wichtig! Falls die in den Unterlagen enthaltenen Angaben nicht vollständig sind und/oder nicht der Wahrheit entsprechen, trifft die zuständige Behörde eine Entscheidung **über die Verweigerung** der Ausstellung eines Gutachtens und benachrichtigt den Vertreter darüber innerhalb von 3 Arbeitstagen ab dem Tag, an dem diese Entscheidung getroffen wurde.

Schritt 3:

Zeitplanung und Erhalt der Genehmigung des Ministeriums für Industrie und Handel.

Der Antrag und der Dokumentensatz werden innerhalb von höchstens **3 Arbeitstagen** ab dem Tag, an dem die Entscheidung getroffen wurde, an die **bevollmächtigte Stelle (FBU „GILSiNP")** gesendet.

Innerhalb von **20 Arbeitstagen** nach Erhalt der Unterlagen wird der ausländische Hersteller von der bevollmächtigten Stelle in den **Inspektionsplan** eingetragen.

Die zuständige Behörde stimmt den **Inspektionsplan ab** und veröffentlicht ihn **innerhalb von 3 Arbeitstagen** ab dem Datum seiner Erstellung oder der Eintragung von etwaigen Änderungen auf der offiziellen Internetseite der zuständigen Behörde und der bevollmächtigten Stelle.

Der bevollmächtigte Vertreter wird (innerhalb von 3 Arbeitstagen ab dem Datum der Genehmigung des Inspektionsplans) **über die Inspektionsfristen** und **die Notwendigkeit des Abschlusses einer Vereinbarung** sowie über die Kosten im Zusammenhang mit der Durchführung der Inspektion durch die bevollmächtigte Stelle, die innerhalb von **20 Arbeitstagen** ab dem Datum des Vereinbarungsschlusses beglichen werden müssen, benachrichtigt.

Die Kosten, die **im Zusammenhang mit der Durchführung der Inspektion** der Produktionsabläufe des ausländischen Herstellers durch die bevollmächtigte Stelle stehen, werden **vom ausländischen Hersteller** beglichen.

Wichtig! Falls die Kosten, die im Zusammenhang mit der Durchführung der Inspektion stehen, nicht fristgerecht beglichen werden, trifft die zuständige Behörde eine Entscheidung über die Verweigerung der Ausstellung des Gutachtens und übermittelt innerhalb von 3 Arbeitstagen ab dem Tag, an dem diese Entscheidung getroffen wurde, eine entsprechende Benachrichtigung.

Schritt 4:

Zusammensetzung der Aufsichtskommission der bevollmächtigten Stelle und Ernennung des Leiters.

Übermittlung des Inspektionsplans an den ausländischen Hersteller oder seinen bevollmächtigten Vertreter. Der Inspektionsplan muss spätestens am **10. Arbeitstag** vor Beginn der Inspektion übermittelt werden.

Schritt 5:

Durchführung der Inspektion der Betriebsstätte. Die Dauer der Inspektion darf nicht mehr als **10 Arbeitstage** betragen. Die Zeit für den Weg zur Inspektionsstelle wird dabei nicht berücksichtigt.

Die Inspektion muss **innerhalb von 160 Arbeitstagen** nach dem Datum der Entscheidung der zuständigen Behörde über die Durchführung der Inspektion durchgeführt werden.

Die Inspektoren der Aufsichtskommission erstellen innerhalb von **30 Kalendertagen** nach Inspektionsende einen Inspektionsbericht /ein Probenahmeprotokoll (falls während der Inspektion der Betriebsstätte Arzneimittelproben entnommen wurden) auf dem Formular der bevollmächtigten Stelle.

Innerhalb von **3 Arbeitstagen ab dem Datum der Unterzeichnung** des Inspektionsberichts wird eine Ausfertigung an den bevollmächtigten Vertreter und die zweite Ausfertigung an die zuständige Behörde übermittelt. Die dritte Ausfertigung muss in der bevollmächtigten Stelle aufbewahrt werden.

Die zuständige Behörde trifft **spätestens am 10. Arbeitstag** ab dem Datum der Unterzeichnung des Inspektionsberichts oder ab seiner Übermittlung von der bevollmächtigen Stelle eine Entscheidung über die Ausstellung (die Verweigerung der Ausstellung) des Gutachtens.

Die Entscheidung über die Ausstellung **(die Verweigerung der Ausstellung)** des Gutachtens wird als eine Verordnung der zuständigen Behörde dokumentiert.

Schritt 6:

Die Informationen über die Ausstellung (über die Verweigerung der Ausstellung) des Gutachtens werden innerhalb von **5 Arbeitstagen** nach dem Treffen einer entsprechenden Entscheidung ins staatliche Gutachtenregister über die Einhaltung der Anforderungen durch den Hersteller in Bezug auf die ordnungsgemäße Herstellungspraxis eingetragen und auf der offiziellen Internetseite der zuständigen Behörde veröffentlicht.

Zusammenfassung:

Das Gutachten wird für eine Betriebsstätte an einem Standort ausgestellt.

Die Gültigkeitsdauer des Gutachtens beträgt 3 Jahre und beginnt nach Inspektionsende.

Die Verweigerung der Ausstellung eines Gutachtens kann folgende Gründe haben:

a) unwahrheitsgemäße Angaben und Nichtvollständigkeit der Angaben bei der Antragsstellung und/oder kein Nachweis der Zahlung für die Ausstellung des Gutachtens;

b) Entscheidung der bevollmächtigten Stelle über die Verweigerung der Durchführung der Inspektion der Produktionsabläufe des ausländischen Herstellers im Falle einer nicht fristgerechten Zahlung oder der Nichtbegleichung der angefallenen Kosten im Zusammenhang mit der Durchführung der Inspektion;

c) Nichterfüllung von Regeln einer ordnungsgemäßen Herstellungspraxis durch den ausländischen Hersteller. ■

The **application** shall be accompanied with the following documents:

a) a **copy of the document** confirming the power of the authorised representative of the manufacturer or the foreign manufacturer;

b) a **copy of the main dossier** of the production facility;

c) **information on the identified non-conformance of the quality** of medicines with the established requirements, including the recall of medicines from consumer market circulation, for a period of **at least 2 years before submitting the application**;

d) a **list of medicines** produced at the production facility of the manufacturer or the foreign manufacturer subject to the inspection;

e) a **copy of the licence** issued by the authorised body of the foreign manufacturer's country (or a document on the basis of which the foreign manufacturer carries out activities for the production of medicines), and its translation into Russian, certified in the established manner (if such a document is provided for by the legislation of the foreign manufacturer's country);

f) a **letter of consent** from the foreign manufacturer for carrying out the inspection.

If production of a medicine is carried out at production facilities located at different addresses, applications and documents shall be submitted in respect of each production facility.

Step two:

In a period not exceeding 10 business days from the date of receipt of the application and documents by the authorised body, the authorised body shall check that the application has been filled out **correctly**, that the documents are **complete** and the information contained therein is **accurate**.

The authorised body shall make a decision regarding the inspection, if:

- the **data** contained in the application and documents **complies** with the established requirements,
- **in the event of the timely rectification of violations**, within 20 working days from the date of receipt of this application.

Important: - If the data contained in the set of the documents is incomplete and (or) inaccurate, the authorised body shall decide to refuse to issue a statement and notify the representative about this within 3 business days from the date of such a decision.

Step three:

Schedule and approval from Minpromtorg.

The application and set of documents are sent to an **authorised institution (FSI "SID & GP")** within a period not exceeding **3 business days** from the date of the decision.

Within **20 business days** from the date of receipt of the documents, the authorised institution shall include the foreign manufacturer in the inspection **schedule**.

The **schedule** is agreed upon by the authorised body and posted on the Internet on the official websites of the authorised body and authorised institution within **3 business days** from the date of its preparation or amendment.

The authorised representative shall be notified (within 3 business days from the date of approval of the schedule) of the **inspection schedule** and the **need to conclude an agreement** within 20 business days from the date of conclusion of the agreement to pay the costs associated with the inspection to be carried out by the authorised institution.

The **costs** of the foreign manufacturer **associated with the inspection** to be carried out by the authorised institution are **borne by the foreign manufacturer**.

Important: In case of the manufacturer's failure to pay the costs associated with the inspection on time, the authorised body shall decide to refuse to issue a statement and notify the manufacturer about this within 3 business days from the date of such a decision.

Step four:

Creation of a board of inspectors of the authorised institution and approval of the chief executive.

Submission of the **inspection plan** to the foreign manufacturer or the manufacturer's authorised representative. The inspection plan should be sent no later than **10 business days** before the start of the inspection.

Step five:

Inspection of the production facility. The inspection period may not exceed **10 business days**, excluding travel time to the inspection site.

The inspection must be carried out within a period **not exceeding 160 business days** after the authorised body has made the decision to carry out the inspection.

The board of inspectors shall draw up an inspection report/sampling certificate (if medicine samples have been taken during the inspection of the production site) on the pre-printed form of the authorised institution within a period not exceeding **30 calendar days** after completion of the inspection.

Within 3 business days from the date of signing the inspection report, one copy shall be sent to the authorised representative, a second copy shall be sent to the authorised body and a third copy shall be stored at the authorised institution.

Within a period not exceeding **10 business days** from the date of signing the inspection report or after it has been received from the authorised institution, the **authorised body** shall make a decision to issue (or refuse to issue) a statement.

The decision to issue **(or refusal to issue)** a statement shall be documented by order of the authorised body.

Step six:

Information on the issuance of (refusal to issue) a statement shall be entered into the state register of statements on manufacturers' compliance with the requirements of the rules of good manufacturing practice within **5 business days** from the date the relevant decision is made and shall be posted on the official website of the authorised body on the Internet.

In conclusion:

A statement shall be issued for one production site, at one address.

The statement shall be **valid for 3 years**, calculated from the day the inspection is completed.

The grounds for refusal to issue a statement are:

a) Inaccurate and incomplete data submitted with the application and (or) missing evidence of payment of the appropriate fee for the statement;

b) The authorised institution rejects the inspection of the foreign manufacturer in case of its failure to pay the costs associated with the inspection on time;

c) Failure of the foreign manufacturer to comply with the regulations of good manufacturing practice. ■