

Как сбалансировать стоимость, усилия и риски при проведении GMP-инспекций иностранных площадок: проблемы и перспективы

В рамках партнерской программы с известным британским изданием GMP Review журнал «Фармацевтическая отрасль» продолжает публикацию материалов из этого авторитетного источника. Предлагаем вашему вниманию перевод статьи о проблемах и перспективах при проведении GMP-инспекций иностранных площадок, подготовленную экспертами таких компаний, как F. Hoffmann-La Roche, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis и GlaxoSmithKline

Stephan Rönninger, F. Hoffmann-La Roche,

Johanna Berberich, Bayer Healthcare,

Gerd Fischer, Boehringer Ingelheim,

Ingalill Persson, AstraZeneca,

Carla Wandt, Novartis,

Liz Wall, GlaxoSmithKline

Введение и формализация проблемы

За последние годы производители фармацевтической продукции по всему миру отмечают значительное увеличение количества инспекций своих предприятий, которые связаны с требованиями Надлежащей производственной практики (GMP).

Они проводятся как зарубежными, так и местными регуляторными органами за пределами тех территорий, за которые эти органы несут ответственность. По данным ежегодного исследования, проводимого Европейской федерацией фармацевтической промышленности и ассоциаций (EFPIA), количество «иностраных» инспекций возросло в 2,5 раза за период с 2003 по 2009 год (рис. 1) [1].

В этой статье инспекция, проведенная регуляторным органом на закрепленной за ним территории, называется «местной», а инспекция, проведенная за ее пределами, – «иностранной».

Частично это происходит по причине возросшей в глобальном масштабе сложности фармацевтических цепочек поставок, что приводит к распространению регуляторного надзора со стороны многочисленных инспекторов по всему миру. Подтверждением этого тезиса является факт постоянного увеличения количества инспекторов, в компетенцию которых входит проведение иностранных GMP-инспекций.

В результате сегодня инспекции регуляторных органов поглощают огромные ресурсы (временные и финансовые) как самих регуляторов, так и промышленности. EFPIA проводит ежегодные опросы, результаты которых продемонстрировали, что для компаний – членов EFPIA (фармацевтические производства, имеющие исследовательскую базу) время, потраченное предприятием на GMP-инспекции, достигло 3600 инспекторо-дней в год [2]. Некоторые регуляторные органы уже положительно отреагировали на возникшую проблему, о чем говорится далее.

В статье приводятся факты и информация с целью инициировать дискуссию и одновременно выработать подходы для оптимального использования ресурсов, чтобы, с одной стороны, избежать чрезмерности в проведении «иностраных инспекций», а с другой – обеспечить функции регуляторных органов в отношении мониторинга соблюдения промышленностью требований к качеству фармацевтических препаратов и продукции медицинского назначения.

GMP-инспекции иностранных площадок: возможности и добавленная стоимость

Инспекционная проверка регуляторным органом проводится с целью оценки соответствия производства стандартам GMP и про-

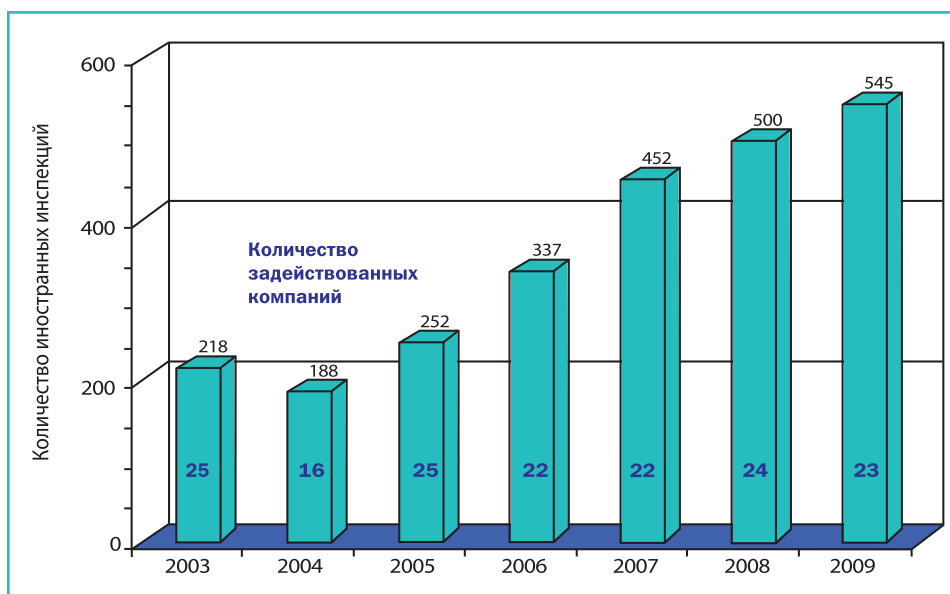


Рис. 1. Количество иностранных инспекций (результаты исследования EFPIA за 2009 г.)

Таблица 1. Описание проблемы и возможностей для улучшения		
Проблема	Возможные пути решения	Используемые подходы
<p>Отсутствие координации проведения инспекций одного и того же предприятия различными регуляторными органами.</p> <p><u>Перспективы:</u> Часто одно и то же предприятие ежегодно инспектируется большим количеством различных регуляторных органов. Избыточность таких мероприятий обусловлена тем, что проверки сосредоточены на одних и тех же вопросах, а также на внутреннем аудите и программах усовершенствования (например, CAPA) и поэтому не приносят пользы в плане определения новых рисков.</p>	<p>Координация плана инспекций с целью оптимизации использования ресурсов, но в то же время сохранение адекватного надзора за качеством медпрепаратов.</p> <p><u>Рассматриваемые вопросы:</u> Фармсектору следует использовать возможности, позволяющие не допустить чрезмерности инспекций. Регуляторным органам необходимо прийти к согласию и организовывать совместные инспекции по согласованному графику, взаимно признавать результаты проведенных инспекций или составить совместные программы инспекций.</p>	<p>См. 2.1. Примечание: Улучшение координации для обеспечения эффективности. Составление графика проведения инспекций на основании оценки рисков.</p>
<p>В результате различной интерпретации одних и тех же требований GMP возникает дополнительная нагрузка, связанная с соответствием ожиданиям инспектора.</p> <p><u>Перспективы:</u> Требования GMP могут по-разному трактоваться инспекторами, регуляторными органами и отраслью. Принудительное применение индивидуальных трактовок требований GMP может повлиять на способность промышленности повышать качество лекарственных средств.</p>	<p>Гармонизация требований GMP и единообразное их трактование приведут к повышению качества.</p> <p><u>Рассматриваемые вопросы:</u> Следует взаимно признавать международные гармонизированные требования GMP. Промышленность и регуляторы могут создать платформу для неформального обмена информацией с целью принятия решения по расходящимся трактовкам и распространения информации о достигнутых совместных договоренностях путем подготовки пояснительных записок или в форме вопросов и ответов.</p>	<p>См. 2.2. Примечание: Гармонизированные требования и руководства; возможности PIC/S, форма сертификатов ВОЗ на фармацевтическую продукцию (CPP).</p>
<p>Отсутствие согласования регуляторных требований к документации и сообщения о результатах проведения инспекции по соблюдению требований GMP.</p> <p><u>Перспективы:</u> Отсутствуют или четко не определены критерии, по которым ранжируются риски для качества для отдельных производственных площадок. Вследствие этого оценки рисков каждым индивидуальным регуляторным органом не обязательно согласуются между собой.</p>	<p>Различные регуляторные органы должны быть ознакомлены с существенными результатами инспекций для упорядочения процесса проведения проверок.</p> <p><u>Рассматриваемые вопросы:</u> В отрасли можно было бы установить правила сотрудничества на основе общего доступа к сертификатам соответствия GMP (публичные сертификаты GMP). Инспектора могут разработать механизм, который обеспечит доступ к согласованной методике оценки рисков конкретных производственных объектов.</p>	<p>См. 2.3. Примечание: Предоставление результатов проверок и статуса соответствия требованиям различным инспекторам.</p>
<p>Индивидуальный практический опыт и знания инспекторов приводят к расхождению в интерпретации соответствия требований GMP конкретным ожиданиям.</p> <p><u>Перспективы:</u> При каждой конкретной проверке трудно обеспечить взаимопонимание по научным вопросам и методикам, основанным на качественной оценке рисков.</p>	<p>Проведение тренингов для установления взаимопонимания между различными инспекторами и подходами, используемыми в промышленности.</p> <p><u>Рассматриваемые вопросы:</u> Представители промышленности и инспектора могут создать форум для проведения тренинга и диалога, посвященного разъяснениям сложных и противоречивых моментов.</p>	<p>См. 2.4. Примечание: Опыт тренинга.</p>

верки данных, предоставленных для получения лицензии на производство лекарственного средства или аналогичного документа. Проверяющие определяют меры, необходимые для устранения потенциальных рисков, т. е. проблем, касающихся соответствия системе качества, в процессе производства лекарственных средств. Следовательно, проводимые регуляторными органами

инспекции создают добавленную стоимость, если они сфокусированы на области рисков, имеющих отношение к качеству и безопасности лекарственных средств для пациента.

Реальный опыт фармкомпаний, однако, демонстрирует, что «иностранные» инспекции различных проверяющих органов обычно сосредоточивают внимание на тех же вопросах и производственных

участках, что и «местные». Поэтому сектор не воспринимает проведение многочисленных инспекций как полезное мероприятие для усовершенствования внутренних программ повышения качества, связанных с обеспечением безопасности лекарственных средств для пациента.

В таблице 1 дается обобщение проблем высокого уровня и возможные пути их решения. Бо-

лее детально подходы к внедрению таких решений рассматриваются далее.

Международное сотрудничество по планированию инспекций

Были разработаны различные подходы и положительно восприняты новые инициативы, призванные улучшить координацию действий инспекторов, отдельных регуляторных органов, такие как:

- Различные регуляторные органы [3] предложили программы, которые в долгосрочной перспективе должны привести к унификации инспекций производителей фармацевтической продукции.
- Такие регуляторные органы, как TGA [4], MHRA [5], US/FDA [6], находятся в процессе разработки или внедрения индивидуальных подходов, основанных на оценке риска, для планирования и проведения инспекций.
- Регуляторные органы проводят совместные инспекции и/или информируют друг друга о планах проведения проверок для оптимального использования своих ресурсов при проведении GMP-инспекций [7, 8, 9, 10]. При этом используются такие официальные документы, как Договор о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement – MRA), Меморандум о взаимопонимании (Memorandum of Understanding – MoU) и концептуальный документ Country of Reference [11].
- Доступ к информации обеспечен посредством взаимообмена отчетами о проведенных инспекциях и сертификатами GMP между регуляторными органами с использованием электронной базы данных.
- Также эксперты отрасли опубликовали методику определения графика аудитов, основанную на оценке рисков, которая может быть взята за основу для планирования инспекций регуляторных органов [12].

Гармонизация и упрощение ожидаемых результатов

Представители отрасли и регуляторных органов обычно при-

знают, что желательно применение международных стандартов качества и требований GMP, согласованных в своих интерпретациях.

Международные руководства, такие как ICH Q7, ICH Q9, ICH Q10, которые уже гармонизированы, предлагают основные принципы управления качеством на основе научного подхода и оценки рисков. Такое согласование основных принципов создает общую платформу для представителей промышленности и регуляторных органов, которая может быть использована для установления взаимопонимания в интерпретации требований GMP и будет способствовать усовершенствованиям в самих GMP.

В руководствах ICH Q10 и ICH Q9 даются пояснения, как интерпретировать различные сценарии и какие есть возможности для улучшения [13]. Использование и интерпретация этих общих принципов были в дальнейшем разработаны в документах Рабочей группы по внедрению [14], созданной при ICH.

Дополнительно разрабатываются подходы к гармонизации требований среди участников PIC/S, некоторых руководств ВОЗ (например, документ по сертификации фармацевтических продуктов Certification of Pharmaceutical Products – CPP) и других начинаний, таких как Трансатлантическая инициатива по упрощению (Transatlantic Simplification initiative) между US FDA и некоторыми странами Европы.

Наглядность и эффективность использования имеющихся ресурсов

Некоторые колебания относительно взаимного доступа к выводам инспекций могут быть результатом действия нескольких факторов:

- Несовершенство механизма коммуникации между регуляторными органами, который, будучи доработанным, позволил бы производить обмен информацией относительно GMP-статуса производственных объектов.

- Односторонняя интерпретация требований GMP различными регуляторными органами.
- Некоторые регуляторные органы не признают сертификаты GMP, выданные другими инспекторами.
- Необходимость защиты информации, которая является интеллектуальной собственностью.

Для улучшения коммуникации и взаимного сотрудничества в настоящее время предпринимаются следующие действия:

- Правительство одобрило Договор о взаимном признании (Mutual Recognition Agreement (MRA)), а также Меморандум о взаимопонимании (Memorandum of Understanding (MoU)) [15].
- Признание сертификатов GMP, которые выданы по определенным юридическим процедурам, например Сертификата фармацевтической продукции Всемирной организации здравоохранения (WHO Certificate of Pharmaceutical Product – CPP), а также Countries of reference list.
- Использование общих форматов документов для информации относительно объектов, например формата PIC/S Site Master File.
- Проведение аудитов без посещения объектов, например, только на основании предоставленных документов, как это признано возможным в Австралии (TGA) и Японии (MHLW и PMDA).

Улучшение коммуникации и обмена информацией между различными агентствами и между агентствами и представителями отрасли также может привести к сокращению числа иностранных инспекций. Имеются примеры, когда такие односторонние инспекции были отложены или перенесены в случае внедрения агентствами графика инспекций, построенного на основе оценки рисков, а также в случае обмена информацией о прошлых инспекциях между агентствами, или когда сама компания предоставляла агентству

информацию о недавно проведенных аудитах/инспекциях своего объекта. Кроме того, плановые GMP-проверки и предварительные инспекции были отсрочены на том основании, что на объекте уже были проведены инспекции FDA или европейских инспекторов.

Управление информацией

Во время проведения инспекции на соответствие регуляторным требованиям, инспектора имеют возможность получить информацию по следующим трем направлениям:

- соответствие статусу GMP данного производственного объекта;
- техническая информация о производственных процессах, используемых в отрасли для каждой формы выпуска лекарств;
- знакомство с практическим опытом и знаниями других инспекторов, если данная инспекция используется для повышения квалификации инспекторов или для обмена опытом.

Однако тот же обмен знаниями может быть достигнут и другими методами, такими как:

- обмен опытом между регуляторами относительно конкретного производственного объекта или аспектов его GMP-инспекции вне рамок проведения самой инспекции;
- проведение совместных тренингов различных регуляторных органов.

Оба подхода могут включать ознакомление с современными технологиями и стандартами, используемыми в отрасли.

Существует ряд возможностей для улучшения кооперации в области проведения инспекций с перспективой повышения уровня знаний и гармонизации тренинга:

- Профессиональные организации, такие, например, как PDA, ISPE, создают рабочие группы, проводят конференции и семинары с участием представителей регуляторных органов и промышленности.
- Ассоциации компаний, такие, например, как EFPIA, PhRMA, JPMA, организуют посещения

предприятий, чтобы продемонстрировать современные технические разработки.

- На встречи регуляторных органов и инспектората иногда приглашают представителей промышленности, которые рассказывают о внедрении новых требований и о тенденциях в использовании новых технологий (например, PIC/S).
- Международные форумы, например ICH, публикуют вопросы и ответы, материалы для рассмотрения (например, ICH Q8/Q9/Q10, STD), инструкции (например, ICH Q9) и разрабатывают материалы тренингов. Проведение всех мероприятий способствует расширению информированности участников и общему пониманию вопросов, связанных с GMP, которые возникают у регуляторных органов и у представителей промышленности. Такие знания важны для надлежащего и полного понимания вопросов, связанных с качеством и требованиями GMP, которые возникают в процессе инспекций. Кроме того, взаимосвязь с данными, предоставленными для обоснования лицензии на медицинский продукт и его компоненты, может быть использована при проведении тренингов и семинаров по обмену информацией между регуляторами и представителями отрасли.

Выводы

Считается признанным, что глобальная тенденция увеличения числа инспекций, проведенных регуляторными органами в течение последних нескольких лет, обусловлена в том числе усложнением цепочек поставок, слиянием компаний и, соответственно, изменениями в документах, предоставляемых регуляторным органам. Все это еще больше усложнилось, поскольку в некоторых странах были приняты национальные нормативы вместо использования стандартов, согласованных на международном уровне.

Хотя некоторые регуляторные органы проявили инициативу по усилению обмена опытом, сокращению ненужных проверок и концентрации усилий в областях потенциального риска, такой

ВИАЛЕК

Группа компаний ВИАЛЕК

Россия | Москва:
Тел. +7(495) 227-23-60
Тел. +7(495) 941-47-98
e-mail: edu@vialtek.ru
www.vialtek.ru

Украина | Киев:
Тел. +38 (044) 228-27-64
e-mail: edu@vialtek.kiev.ua
www.vialtek.kiev.ua

Международная сертификация

- Предварительный GMP/GDP-аудит
- Подготовка персонала к внешним инспекциям
- Дистанционное разъяснение нормативных требований и ожиданий инспекторов

Открывайте новые возможности!

Аудиты Обучение Отказ от ответственности Управление рисками

GMP · GDP · ISO 9001

Ссылки

1. EFPIA survey results 2009.
2. Инспекторo-дни: количество инспекторов, работающих на предприятии, умноженное на количество дней, проведенных на предприятии.
3. Трансатлантическая инициатива по упрощению: участвующие в ней регуляторные органы (FDA, США; EMA, ЕС; индивидуальные инспектораты государств – членов ЕС) начали 18-месячный пилотный проект по инспекции производства АФИ, в рамках которого проходят обмен отчетами и проведение совместных инспекций.
4. Австралия – Надлежащее администрирование лечения (Therapeutic Good Administration (TGA)) на основе анализа рисков: включает планирование и проведение аудитов иностранных производителей. В его основу положена классификация продукции по степени риска в сочетании с классификацией соответствия производителя. На основании составленной по этим показателям матрицы определяется частота проведения аудитов. Частота проведения повторной инспекции может быть изменена по результатам информации, полученной после проведения инспекции (например, количество отзывов продукции, дополнительная внешняя информация и т. д.). Информация о производителе и история проведения инспекций вносится в классификацию соответствия.
5. UK – Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Risk Based Approach: www.mhra.gov.uk/home/idcplg?ldcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON059933.
6. US – Food & Drug Administration (FDA) Risk Based Approach: инициатива Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century включает подход к проведению программы инспектирования на основе анализа рисков.
7. Коллективное использование информации регуляторными органами: FDA и EMA внедрили систему коллективного использования информации по соответствию, отчетов о проведении инспекций и сертификатов. У EMA теперь есть доступ к системе COMSTAT (FDA) по отслеживанию соответствия производителей регуляторным требованиям. Обще-доступной (при условии подписания соглашения о конфиденциальности) для регуляторных органов за пределами ЕС (например, FDA США) стала база данных EudraGMP, содержащая сертификаты GMP. Более того, CDER (FDA) занимаются подготовкой к коллективному доступу к информации не только EMA, но и партнеров из Канады, Китая, Израиля, Японии, Мексики, Новой Зеландии, Сингапура, Швейцарии и Южной Африки.
8. Швейцария – подход Swissmedic: в соответствии с законом инспектора из Швейцарии участвуют во всех зарубежных инспекциях.
9. FDA (США), EMA, TGA: пилотный проект по проведению совместных инспекций www.ema.europa.eu.
10. FDA (США) и EMA занимаются поиском компаний – потенциальных кандидатов для проведения программ совместных инспекций на соответствие требованиям GMP. www.ema.europa.eu/ema.
11. Страны, использующие референтный подход: Колумбия и Перу будут проводить только инспекцию продукции, которая не зарегистрирована по крайней мере в двух странах из списка приемлемых стран (Colombian Decree 677, Par. 2). PIC/S – все члены: требуются все документированные доказательства соответствия GMP, например отчет GMP-инспекции, сертификат GMP.
12. S. Ronninger, M. Holmes, A risk-based approach to scheduling audits, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2009; 63: 575-588.
13. ICH Q10, Annex I; ICH Q9, Annex 2 and the respective ICH Q9 briefing pack. www.ich.org.
14. IWG Q&A: www.ich.org/cache/html/5050-272-1.html.
15. EU и US: двустороннее соглашение по обмену отчетами инспекций. Совместные инспекции. Япония: MRA с ЕС и MoU со Швейцарией для инспекции производства стерильных препаратов и АФИ. Возможность принимать формат досье PIC/S Site master file format.

подход еще не является общепринятым. Некоторые регуляторные органы развивают методики планирования и проведения инспекций на основе оценки рисков, однако такие индивидуальные программы пока остаются невзаимосвязанными.

Для того чтобы во всем мире обеспечить высокое качество медикаментов, их эффективность и безопасность, производители и регуляторные органы должны стать партнерами во внедрении согласованных правил и стандартов оценки, в проведении инспекций по планам, составленным на основе оценки рисков, и во взаимном признании результатов инспекций. За счет сокращения инспекций в областях, где риск сравнительно низкий, и повышенного внимания к целям с высоким риском, инспектора и представители производителей могут сосредоточить усилия на деятельности, которая действительно способствует безопасности пациентов.

Согласованные международные правила, такие как ICH Q10 и ICH Q9, дают основополагающие принципы для управления качеством на основе научного подхода и с использованием анализа рисков. Такой согласованный подход предлагает общую базу для сотрудничества производителей и регуляторных органов, предотвращая таким образом распространение новых односторонних требований и интерпретаций GMP.

Обмен информацией между производителями и регуляторными органами в области опыта оценки риска, составления графиков аудита в зависимости от степени риска, подведения итогов критических аспектов аудита даст возможность установить согласованный набор правил действия всех партнеров для достижения единых целей и сравнимых результатов.

Возможности дальнейшего улучшения: предложения относительно последующих действий

- Частые встречи представителей промышленности и регуляторных органов для обмена опытом и информацией.
- Программы подготовки для представителей промышленно-

сти и регуляторных органов с целью способствовать установлению единого подхода к интерпретации и применению требований соответствия стандартам.

- Подход к планированию инспекций на основе оценки рисков следует внедрить в деятельность и других регуляторных органов.
- Признание результатов и заключений инспекций, проведенных инспекторами стран – членов PIC/S, международно признанной GMP-инспекции.

Предложения для стратегического улучшения инспекционных процедур

- Представители регуляторных органов и промышленности должны вместе согласовать детали и механизм обмена информацией.
- Составление совместных программ инспекций регуляторных органов позволит сократить

число повторных GMP-инспекций с такой же или близкой программой работ.

- Регуляторные органы должны согласовать между собой программы инспекций, составленные на основе анализа рисков, для обеспечения широты охвата и устранения лишних мероприятий.
- Взаимное признание результатов инспекций и обмен информацией между регуляторными органами относительно инспекций, проведенных другими инспекторами в соответствии с гармонизированными стандартами GMP, будет способствовать улучшению выполнения требований GMP по всему миру.

Перспективы на будущее

В статье отмечено, что ситуация на данный момент не сбалансирована. Существенные преимущества могут быть получены, если регуляторные органы сосредоточат ресурсы на развитии и внедрении гармонизированного подхода к

планированию и проведению инспекций, основанного на оценке рисков. Производители готовы внести свой вклад и поддержать инициативы регуляторных органов. В целом это высвободит ресурсы инспекторов и производителей, которые смогут эффективно сосредоточиться на вопросах, связанных с высокой степенью риска, что впоследствии приведет к повышению качества продукции с пользой для пациентов.

Благодарности

Авторы благодарят Европейскую федерацию фармацевтической промышленности и ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)), а также Комитет по техническим операциям и производству (Technical Operations and Manufacturing Committee (TDOC)) и специальную группу по производству и качеству (Manufacturing and Quality Operations (MQO)) за дискуссии. □



gmp review

gmp review является первым изданием, посвященным анализу международного законодательства в области фармацевтики, а также хорошо информированным источником в области Надлежащей производственной практики.

Издание готовит команда экспертов, что позволяет **gmp review** быть понятным и практическим руководством по законодательству в области фармацевтики, которое часто бывает сложным для понимания, изобилует специальными терминами и к тому же непрерывно меняется.

Дополнительно подписчики **gmp review** будут бесплатно получать ежемесячный обзор новостей **gmp-review news**, что позволит им быть в курсе всего нового в области GMP и соответствующего законодательства.

Подробную информацию об издании можно получить на сайте www.euromedcommunications.com или по телефону +44(0) 1428 752222

the key to gmp

www.euromedcommunications.com