

В.А. ОРЛОВ, ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-03-34-39>

Обзор руководства PIC/S по классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP

В статье приводится обзор опубликованного в январе 2019 г. руководства PIC/S (PI 040-1), содержащего рекомендации относительно классификации выявляемых несоответствий требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Приведены подробные схемы, содержащие указания о рекомендуемом порядке действий в случае выявления несоответствия, а также о различных вариантах принятия решения относительно его финальной классификации. Помимо этого, в статье изложены некоторые значимые рекомендации для регуляторных органов в части организации возможных мероприятий в ответ на выявление критических и существенных несоответствий требованиям GMP.

Ключевые слова:

PIC/S, несоответствие требованиям GMP, инспектирование фармацевтического производства, качество лекарственных средств, гармонизация регуляторных требований, целостность данных

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что классификация выявляемых несоответствий требованиям надлежащей производственной практики (GMP) – это сложная и комплексная задача, для решения которой единой регуляторной практикой на данный момент не существует.

В последние десятилетия в регуляторной среде предпринимались попытки гармонизировать указанный процесс [1]. Здесь следует отметить проделанную работу со стороны регуляторных органов Канады,

которыми на протяжении уже более 20 лет публикуется (с периодическими обновлениями) Руководство по риск-классификации несоответствий требованиям надлежащей производственной практики (GMP-0023) [2], но данный документ имеет статус «локального» руководства, которое не может рассматриваться в качестве общепризнанного в глобальной регуляторной среде.

В рамках PIC/S (Организации по взаимодействию фармацевтических инспекторатов) проводились

тематические семинары и т. н. экспертные круглые столы («expert circles»), где рассматривались вопросы классификации выявляемых несоответствий GMP, однако результаты указанных процессов до недавнего времени не были формализованы в виде какого-либо официального документа. Наконец, в январе 2019 г. на интернет-сайте PIC/S было опубликовано Руководство PIC/S по классификации несоответствий требованиям GMP (PI 040-1) (далее – Руководство) [3], до этого в течение нескольких лет находившееся в виде проекта (драфта). Данный факт следует рассматривать как один из **важнейших** шагов навстречу гармонизации регуляторного поля в области GMP-инспектирования в общем и подходов к классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP в частности.

Данная статья посвящена детальному анализу содержания указанного документа, а также разбору приводимых в нем рекомендаций. Автор статьи не преследовал цели дословного перевода представленного Руководства, а постарался выделить наиболее важные его положения.

SUMMARY

Keywords: PIC/S, GMP deficiencies, inspection of pharmaceutical manufacturers, drug quality, harmonization of regulatory requirements, data integrity

The article provides an overview of the PIC/S (PI 040-1) guidance published in January 2019, which contains recommendations on classification of identified GMP deficiencies. It provides detailed diagrams containing instructions on the recommended operating procedures in case of identification of GMP deficiencies, and decision versions of final classification of such deficiencies. In addition, the authors provide regulators with valuable recommendations on the management of possible activities in response to critical and significant GMP deficiencies.

V.A. Orlov

Federal State Budgetary Institution «State Institute of Medicines and Good Practices», Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy» of the Ministry of Health of Russia

REVIEW OF PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES

СТРУКТУРА, ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ РУКОВОДСТВА PIC/S ПО КЛАССИФИКАЦИИ НЕСООТВЕТСТВИЙ ТРЕБОВАНИЯМ GMP (PI 040-1)

Опубликованное Руководство состоит из восьми разделов основной части и трех приложений.

Основная часть включает следующие разделы, в т. ч.:

- история документа;
- введение;
- цели и задачи;
- определения;
- инструментарий систематической и объективной классификации несоответствий требованиям GMP в соответствии с принципами управления рисками (описание принципов – прим.);
- действия со стороны инспекторов в ответ на выявление критических и существенных несоответствий;
- интенсификация взаимодействия и обмена информацией и научными знаниями в целях обеспечения последовательности и предсказуемости регуляторной оценки, а также оперативный обмен информацией о производителях лекарственных средств в отношении их качества и безопасности;

Приложения:

- Инструментарий для систематической и объективной классификации несоответствий требованиям GMP в соответствии с принципами управления рисками (фактический инструментарий в виде блок-схем – прим.);
 - Интерпретирующее руководство по факторам снижения и повышения риска.
- Примеры классификации (несоответствий – прим.).

Введение в Руководство гласит, что оно разработано в качестве вспомогательного инструмента для риск-ориентированной классификации несоответствий требованиям GMP с целью выработки единой позиции по данному вопросу среди GMP-инспекторов. Согласно Руководству, указанное единообразие должно в себя включать:

- гармонизацию действий между GMP-инспекторами при принятии

ключевых решений, а также обмен информацией между ними;

- гармонизацию имеющейся классификации несоответствий («критических», «существенных» и «прочих») в целях ее правоприменения;
 - «транспарентность» (ясность, понятность) используемой классификации несоответствий;
 - упрощение тренд-анализа выявляемых несоответствий на международном (межрегуляторном) уровне.
- Кроме этого, Руководство должно нести функцию информирования фармацевтической отрасли о принципах классификации выявляемых несоответствий с приведением конкретных примеров. Также в качестве одной из целей создания Руководства указывается выработка единообразного подхода у регуляторов разных стран в области принятия необходимых мер в ответ на выявление критических и существенных несоответствий.

ИЗМЕНЕНИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИЯХ КЛАССИФИКАЦИИ НЕСООТВЕТСТВИЙ

Отдельным пунктом в первой части Руководства отмечена новая и несколько измененная система определений для критических и существенных несоответствий – по сравнению с ранее предлагавшимися определениями для указанных классов несоответствий в формате отчета GMP-инспекционного отчета PIC/S [4]. В частности, определение критического несоответствия помимо прочего дополнено следующими положениями: «критические» несоответствия... также возникают в случае, если производитель уличен в **манипуляции, намеренном искажении или фальсификации данных или продукции**; «критическое» несоответствие также может состоять из нескольких связанных (некритических – прим.) несоответствий, ни одно из которых по отдельности не может быть классифицировано как критическое, но которые суммарно формируют критическое несоответствие; или которые суммарно могут свидетельствовать об отказе систем, когда

риск причинения вреда (пациенту – прим.) становится очевиден».

Стоит обратить внимание на тот факт, что в обновленной формулировке определения критического несоответствия в явном виде появилась ссылка на нарушение целостности данных, которая ранее уже фигурировала в соответствующем определении критического несоответствия в актуальных регуляторных документах Министерства здравоохранения Канады (GUI-0023) [2]. Таким образом, мы можем видеть реальные шаги навстречу гармонизации определений применительно к классификации несоответствий в международной регуляторной среде.

В отношении определения существенного несоответствия в новом Руководстве также произошли некоторые изменения. В частности, в его обновленной формулировке в качестве критериев существенного несоответствия появляется ссылка на несоответствие требованиям доосье на исследуемый лекарственный препарат (препарат для клинических исследований), требованиям спецификации на лекарственное средство, а также требованиям фармакопеи.

Здесь следует сделать важное примечание, касающееся последнего пункта. Действительно, фармакопейные требования имеют место быть, но их в данном случае следует рассматривать в привязке к другим документам и соответствующим им требованиям, например требованиям регистрационного доосье, ссылающегося на соответствующие фармакопейные статьи, т. к. сами по себе требования какой-либо фармакопеи конкретной страны имеют, как правило, «локальное» действие на ее территории – если, конечно, иное не указано в иных нормативно-правовых документах.

Кроме этого, изменилась и другая часть определения. Вместо используемой ранее формулировки: «существенные несоответствия – несоответствия, которые не могут классифицироваться как критические, но ... которые указывают на существенное отклонение от правил надлежащей производственной практики» в

1 Здесь и далее – примечания автора.

Руководстве присутствует следующее определение: «*существенные несоответствия – несоответствия, которые не могут классифицироваться как критические, но ...которые свидетельствуют о неэффективности применения требуемых контрольных мер в области надлежащей производственной практики*».

Следует также обратить внимание на включенный в состав Руководства пункт, описывающий т. н. неклассифицируемые наблюдения в ходе инспектирования – «комментарии» («comments»). К слову, в практике инспектирования регуляторных органов некоторых стран мира указанные «комментарии» имели место и ранее, однако это не было стандартной практикой. Рассматриваемое Руководство в некотором смысле вводит данные «комментарии» в разряд общеприменительных в будущем (по крайней мере, на территории стран, регуляторные органы которых входят в PIC/S). Приводимое определение «комментария» в Руководстве звучит так: «единичные незначительные наблюдения, которые обычно не могут быть классифицированы как несоответствия, но которые требуют внимания со стороны производителя в виде комментариев».

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ДЕЙСТВИЯ В ОТВЕТ НА ВЫЯВЛЕНИЕ НЕСООТВЕТСТВИЙ

Раздел Руководства «**Действия, принимаемые инспекторатами в ответ на выявление критических и существенных несоответствий**» кратко описывает рекомендуемый спектр регуляторных действий со стороны GMP-инспектората в случаях, когда в ходе инспектирования были выявлены критические или существенные несоответствия. Следует отметить, что в какой-то мере информация, содержащаяся в данном разделе, «перекликается» с указаниями, приведенными в соответствующих разделах Сборника процедур ЕС по инспектированию и обмену информацией [5], посвященных организации систем «быстрого» обмена информацией между регуляторами в случае выявления «значительных» (критических или существенных)

несоответствий GMP. В отношении факторов, подлежащих оценке при выявлении указанных выше критических и существенных несоответствий, в Руководстве фокус внимания сосредоточен на значимости самого факта выявления критического несоответствия, а также фактов выявления значительного числа существенных несоответствий. Кроме этого, приводится рекомендация принимать во внимание «историю» производителя, предлагаемые с его стороны корректирующие и предупреждающие меры, а также потенциальное влияние выявленных несоответствий (с фармакологической точки зрения) на отдельные таргетные группы пациентов, например детей или лиц с синдромом иммунодефицита; дополнительно отмечается целесообразность привлечения экспертов в данной области для принятия соответствующих решений, равно как и постановки вопроса о потенциальном отзыве продукции с рынка.

В числе возможных регуляторных действий в ответ на выявление критических и существенных несоответствий могут присутствовать, в частности:

- изменение, приостановление или отзыв GMP-сертификата и/или производственной лицензии для площадки;
- инициирование отзыва продукции с рынка;
- введение запрета на поставки и/или импорт (ввоз) продукции;
- инициирование судебного преследования;
- приостановление или прекращение действия регистрационного удостоверения на лекарственное средство и др.

В разделе Руководства «**Интенсификация взаимодействия и обмена информацией и научными знаниями в целях обеспечения последовательности и предсказуемости регуляторной оценки, а также оперативный обмен информацией о производителях лекарственных средств в отношении их качества и безопасности**» затрагивается один из актуальных регуляторных вопросов на сегодняшний день, а именно обеспечение надежной глобальной цепи

поставок лекарственных средств на рынки различных стран. Приводится утверждение о том, что даже несмотря на то, что, как правило, основное внимание регуляторных органов любой страны направлено в основном на обеспечение надлежащего уровня лекарственного обеспечения граждан своей страны, тем не менее следует также принимать во внимание и последствия от предпринимаемых регуляторных действий для рынков других стран.

Приводятся также сведения о том, что обмен информацией между сотрудничающими регуляторными органами разных стран (в особенности когда требуется применение регуляторных действий) может содействовать предотвращению перебоев в поставках особенно значимых лекарственных средств (ЖНВЛП – прим.).

ПРЕДЛАГАЕМАЯ СХЕМА ДЕЙСТВИЙ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ НЕСООТВЕТСТВИЯ

В разделе «**Инструментарий систематической и объективной классификации несоответствий требованиям GMP в соответствии с принципами управления рисками**» приводится графическая блок-схема рекомендуемой последовательности принятия решения относительно классификации выявленного несоответствия. Пошагово структура блок-схемы представлена на рисунках 1–5.

ПРИМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ СНИЖЕНИЯ ИЛИ ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ РИСКА

В разделе «**Применение факторов снижения или повышения уровня риска**» приведены различные факторы, позволяющие снижать или повышать уровень критичности выявленного несоответствия согласно схеме, приведенной на рисунке 1.

К факторам **повышения уровня критичности** для существенных и прочих несоответствий могут быть отнесены:

- повторное выявление несоответствия, выявленного ранее в ходе предыдущей инспекции;

РИСУНОК 1 Общая схема процесса классификации несоответствия

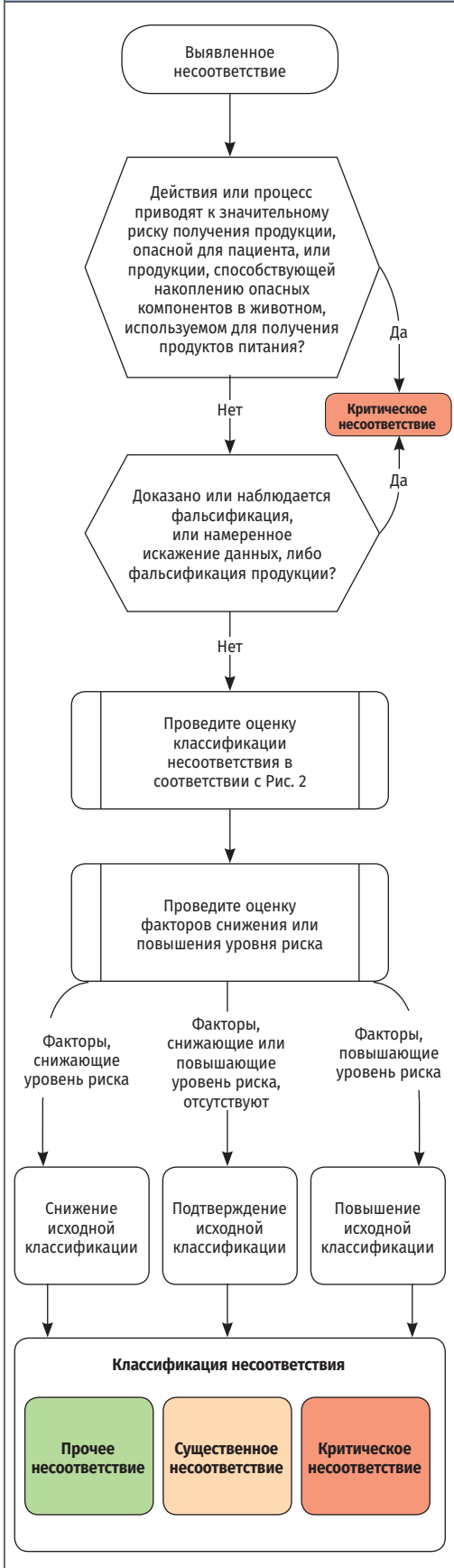


РИСУНОК 2 Процесс детальной классификации несоответствия – Шаг №1

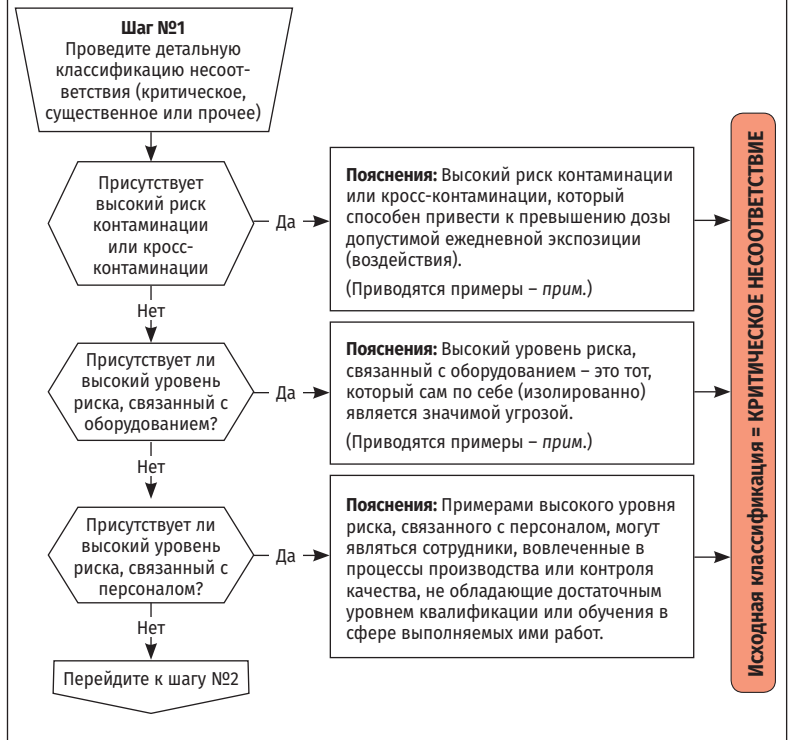
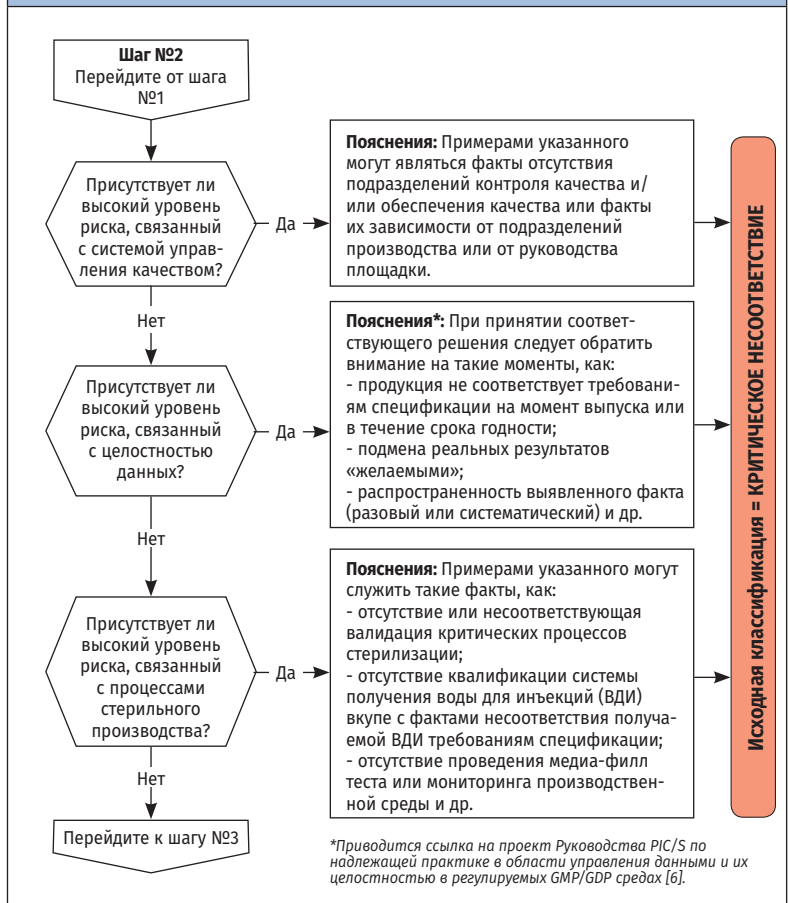


РИСУНОК 3 Процесс детальной классификации несоответствия – Шаг №2



*Приводится ссылка на проект Руководства PIC/S по надлежащей практике в области управления данными и их целостностью в регулируемых GMP/GDP средах [6].

РИСУНОК 4 Процесс детальной классификации несоответствия – Шаг №3

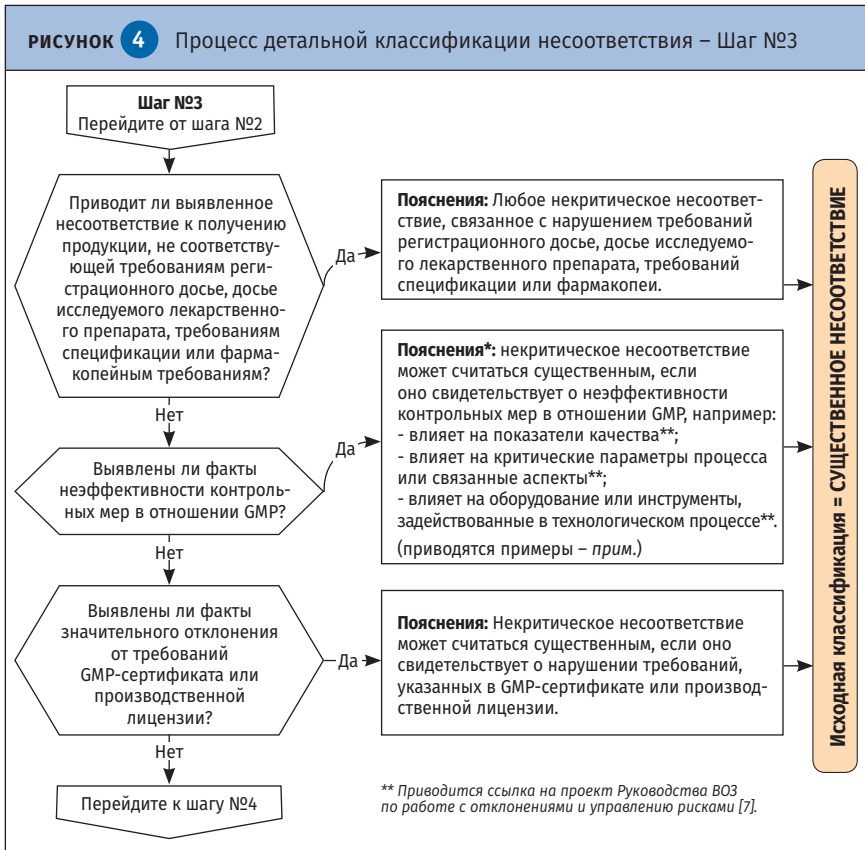
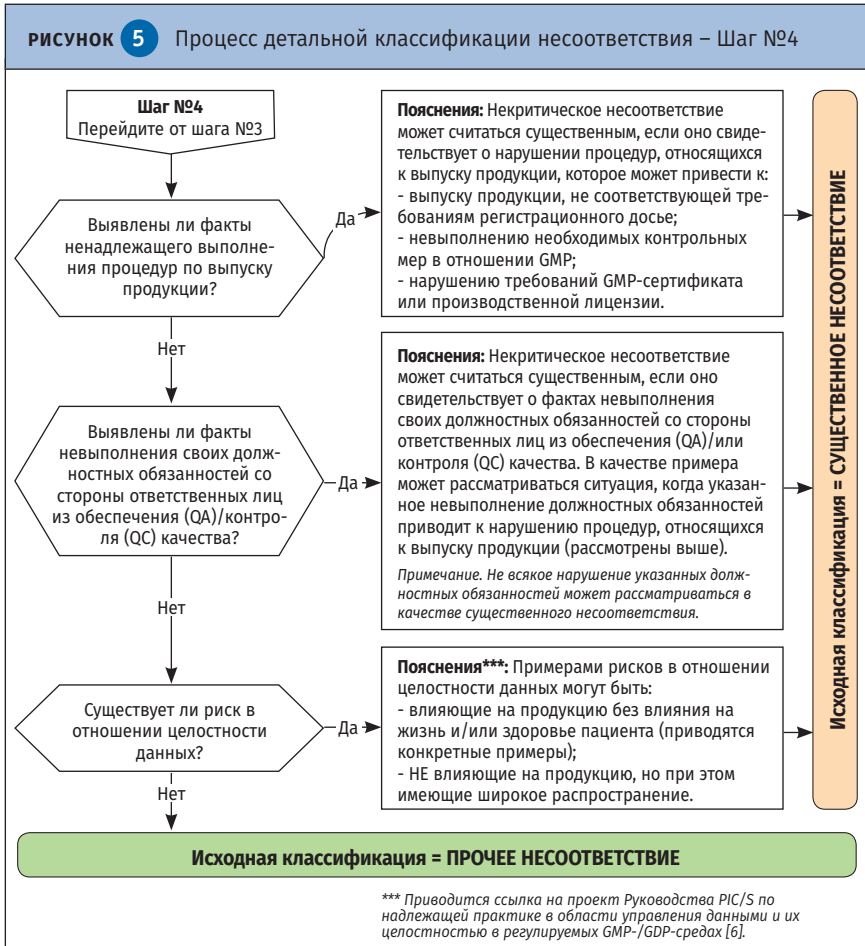


РИСУНОК 5 Процесс детальной классификации несоответствия – Шаг №4



Примечание. Случаи нарушения целостности данных могут рассматриваться в качестве «прочего» несоответствия, если они не влияют на продукцию и при этом имеют единичный характер.

- комбинация нескольких схожих несоответствий;

- несоответствия, выявляемые в отношении продукции высокого уровня риска;

- неспособность производителя (производственной площадки) идентифицировать и предпринять соответствующие перспективные меры по снижению уровня риска для пациентов в отношении уже реализованной продукции или планируемой к производству в будущем.

Из перечисленного выше следует отметить прежде всего такой фактор повышения уровня критичности выявленного несоответствия, как его повторность (повторяемость), а также фактор суммирования (комбинирования) нескольких несоответствий схожего характера и/или выявленных в одной области. Для последнего случая принятой практикой является объединение нескольких схожих несоответствий в одно с повышением классификации суммарного несоответствия на один уровень по сравнению с исходной классификацией каждого из несоответствий в отдельности (например, несколько прочих несоответствий комбинируются в одно существенное). Также стоит обратить внимание на описываемый фактор риска, связанный с характеристикой производимой продукции. Предлагается введение т. н. уровня риска продукции, который в некоторых случаях может приниматься в качестве высокого, а в некоторых, наоборот, низкого. К продукции высокого уровня риска предлагается относить, например, лекарственные средства, подверженные значительному риску микробной или иной контаминации в ходе ее производства или хранения. Соответственно, к продукции низкого уровня риска, напротив, предлагается относить те лекарственные средства, подверженность которых микробной или иной контаминации является низкой.

К факторам **снижения уровня критичности** для критических и существенных несоответствий могут быть отнесены:

- несоответствия, выявляемые в отношении продукции с низким уровнем риска;

- принимаемые меры для снижения потенциального вреда для пациента;
- мероприятия, предпринимаемые производителем в отношении снижения уровня риска от выявленного несоответствия (например, разработка плана корректирующих и предупреждающих мероприятий (CAPA));
- иные факторы снижения уровня риска.

Здесь отдельное внимание следует уделить т. н. «иным» факторам снижения уровня риска, к числу которых могут относиться системы «вторичного» контроля в ходе производства, например использование валидированной системы 100%-ного (поштучного) контроля каждой упаковки лекарственного средства, позволяющей отбраковывать экземпляры с несоответствующими этикетками. Наличие такой системы может рассматриваться в качестве фактора снижения риска для выявленного несоответствия, связанного с неупорядоченным хранением печатных упаковочных материалов, используемых для производства указанного лекарственного средства.

В случаях когда в отношении выявленного несоответствия существует ряд факторов как снижения, так и повышения уровня риска, Руководство рекомендует производить их комплексную оценку.

ПРИМЕРЫ КРИТИЧЕСКИХ И СУЩЕСТВЕННЫХ НЕСООТВЕТСТВИЙ

В соответствующем разделе Руководства приводится неисчерпывающий перечень примеров критических и

существенных несоответствий с некоторыми примечаниями. Стоит заметить, что перечень предлагаемых примеров несоответствий не совсем идентичен другому подобному документу – указаниям по риск-классификации несоответствий требованиям надлежащей производственной практики Министерства здравоохранения Канады (GUI-0023) [2].

Тем не менее рассмотрим некоторые примеры из представленных в Руководстве несоответствий.

Критические несоответствия:

- непроведенная валидация процессов стерилизации (применимо ко всем стерильным видам продукции);
- фальсификация или заведомое искажение данных аналитического контроля (применимо ко всем производителям);
- непроведенная квалификация систем водо- и воздухоподготовки (применимо к производителям стерильных лекарственных средств);
- отсутствие подтверждения выполнения требуемых (регламентированных) действий в отношении отзыва продукции с рынка;
- отсутствие достаточных контрольных мероприятий в отношении предотвращения перекрестной контаминации, приводящее к ее высокому риску или ее фактическому появлению с превышением допустимых пределов воздействия на здоровье;
- и др.

Существенные несоответствия:

- дефекты внутренней отделки помещений для производства нестерильных лекарственных средств, где возможно нахождение продукции в открытом

виде: например, трещины, сколы, отслаивание лакокрасочного покрытия;

- конструкция производственных помещений, не позволяющая проводить надлежащие мероприятия по их уборке;
- недостаточное проведение контроля (тестирования) поступающих исходных материалов;
- отсутствие валидации аналитических методик;
- осуществление переработки продукции без надлежащего обоснования;
- и др.

Выводы

Публикация Руководства PIC/S по классификации несоответствий требованиям GMP ознаменовала собой значительный шаг мирового регуляторного сообщества навстречу гармонизации процедур инспектирования на соответствие требованиям надлежащей производственной практики. Положения, описанные в данном документе, ожидаемо должны войти в систему управления качеством фармацевтических инспекторов как стран – членов PIC/S, так и других стран, ставящих перед собой задачи упорядочить и систематизировать процедуры GMP-инспектирования. В соответствии с этим очевидной становится необходимость внедрения принципов, указанных в рассматриваемом Руководстве, в процедуры проведения GMP-инспекций как в Российской Федерации, так и на территории Евразийского экономического союза.



ИСТОЧНИКИ

1. Орлов В.А., Шестаков В.Н. Проблемы классификации несоответствий требованиям GMP: регуляторный опыт. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2019;1:18-24.
2. Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations // Health Canada URL: <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/guidance-documents/risk-classification-drug-gmp-observations-0023-eng.pdf> (дата обращения: 24.02.2019).
3. PIC/S guidance on classification of GMP deficiencies // The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) URL: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=1609> (дата обращения: 24.02.2019).

4. PIC/S inspection report format // Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme URL: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=137> (дата обращения: 24.02.2019).
5. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information // European Commission URL: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf (дата обращения: 24.02.2019).
6. Good practices for data management and integrity in regulated GMP/GDP environments (Draft) // Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme URL: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=1567> (дата обращения: 24.02.2019).
7. Deviation Handling and Quality Risk Management (Draft) // World Health Organization URL: https://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/risk_july_2013.pdf?ua=1 (дата обращения: 24.02.2019).