



Российские GMP инспекции иностранных производителей с точки зрения независимого участника

Люба Скибо

Skibo Regulatory Consulting

29 августа 2018



ПРЕДМЕТ РАССМОТРЕНИЯ

- С точки зрения производственной площадки
 - Чувствительные точки
 - Приоритеты
 - Сходства и различия
 - Извлекаем уроки
- Сторонние участники и их влияние на результаты инспекции
- Ситуации и примеры из практики
- Общие впечатления и рекомендации

Освобождению от ответственности

Эта информация представляет собой мои собственные замечания и мнение, основанные на личном опыте, а также опыте других независимых консультантов, сотрудничающих с российским инспекторатом.

Примеры и ситуации не реальные и изменены путём объединения наблюдений с разных производственных площадок.

Люба Скибо

Консультант по регуляторным вопросам и глобальным правилам GMP

На производственной площадке

Чувствительные точки и зоны «сюрприза»

- Соблюдение нормативной документации (НД)
 - Знание сферы действия документации
 - Полное содержание НД не доступно на площадке
 - Уполномоченные лица и сотрудники отдела качества (QP/QA) не знают, какие именно документы были зарегистрированы/представлены в досье ЛС
 - Копии нормативных документов недоступны на площадке
 - Аналитические методы (название, номенклатура) в НД и на площадке не совпадают
- Соответствие российской фармакопее
 - Соблюдение новых требований российской фармакопее
 - Ссылка на российскую фармакопею в документации на сайте и/или в СМК/QMS
- Оценка изменений на площадке по сравнению с досье продукта в России. Своевременное представление информации на внесение изменений в регистрационное удостоверение.

На производственной площадке

Зоны внимания и приоритеты

- Управление складом
 - Контроль температуры и влажности
 - Картирование - подход и обоснования
 - Надлежащая практика хранения (т.е. размещение, маркировка, отчетность, контроль расходования материалов)
- Контроль и переработка отходов фармацевтической промышленности
- Контроль расходования маркировочных материалов
- Юридические договоры и соглашения по управлению качеством
- Соответствие требованиям российскому рынку
 - Выпуск серии уполномоченным лицом (QP) или отделом качества (QA)
 - Изменения в нормативных документах и регистрационном свидетельстве

На производственной площадке

- Примеры реальных различий
- Валидация воздушных потоков - отличия от Eudralex GMP
- Разности давления в соответствии с российскими правилами GMP: 10-15 Па между различными чистыми зонами
- Контроль склада: контроль влажности для продуктов хранящихся в «сухом месте»
- Специализированные производственные предприятия для продукции WHO/ВОЗ кода АТС L1

Внешние участники Влияние на результаты инспекции

- Третьи лица
 - Контрактные лаборатории
 - Контрактные производственные организации (СМО)
 - Подрядчики по упаковке и маркировке
- Переводчики
 - Свободно владеющие терминологией GMP
 - Два переводчика минимум
 - Штатный сотрудник или внешний подрядчик
 - Инспекции/аудиты в разных производственных зонах
- Представители российских филиалов
 - Толкование действующего российского законодательства
 - Объяснять и находить информацию в нормативных документах и регистрационном досье
 - Легальные и юридические вопросы по регистрации компании и предприятия в стране

Внешние участники

Влияние на результаты инспекции

- Корпоративные (НQ) представители
- Представители спонсора (хозяин досье ЛС)
на контрактных производственных площадках
 - Политика внутреннего аудита
 - Договоры о поставках
 - Соглашения о гарантии качества продукции
 - Границы конфиденциальности

Документация... документация... документация...

- Обоснование методов стерильности
- Изменения в методах или других контрольных документах для приведения в соответствие с описанием в регистрационном свидетельстве должны быть задокументированы и обоснованы
- Использование внутренних, не фармакопейных методов при существовании метода в российской фармакопии должно быть обоснованным и документированным
- Открытые корректирующие и предупредительные мероприятия (CAPA) и оценка риска
- Эффективность корректирующих и предупредительных мероприятий и изменений
- Повторные отклонения
- Обзор и оценка руководства

СИТУАЦИЯ 1

«Атланта», компания-спонсор, регистрирует продукт MNM в России. В нормативных документах компания «Charlotte» указана как площадка ответственная за выпуск продукта MNM. Фармацевтическое активное вещество (API) компания-спонсор производит на собственном производстве

Q1: Приемлемо ли для производственной площадки «Charlotte» ввести в практику и документировать требования нормативных документов и российской фармакопеи когда будет получена лицензия на производство продукции в России?

Q2: Допустимо ли подписание Соглашения по Качеству между компанией-спонсором и контрактной производственной организации когда будет получена лицензия на выпуск продукции?

Вопрос 3: Требуется ли оценка производственных изменений на площадке «Charlotte» регуляторным представителем (RA) ответственным за российский рынок:

- до одобрения лицензии?
- после получения лицензии?
- RA «Charlotte» или RA «Атланта»

СИТУАЦИЯ 2

Для испытания продукта «А» лаборатория использует метод XYZ. Русские нормативные документы предписывают использовать метод ZZZ.

1. Сотрудники лаборатории контрактной производственной организации «Lenoir»,

- не знакомы с методом ZZZ
- не знают есть ли различия между XYZ и ZZZ
- не имеют письменного обоснования различий между методами

2. Межлабораторный отчет о передаче метода (на площадке «Lenoir») указывает перенос между лабораторией компании спонсора и лабораторией производственной площадки «Niskogy». «Niskogy» - это еще одна площадка, принадлежащая той же компании, что и «Lenoir» и функционирующая в соответствии с теми же правилами и процедурами.

Извлекаем уроки

- Нормативные документы являются основой инспекции, также как правила GMP
- Российские инспекторы ожидают что вся деятельность документируется
- Инспекторы уделяют много времени на знакомство с продуктом и процессами
- План инспекции должен быть выполнен
- Сбор и предоставление информации (необходимой для устранения потенциальных проблем указанных инспекторами во время инспекции) до окончания инспекции представляет собой сложность и требует дополнительных ресурсов
- Новые сроки предоставления дополнительной информации на замечания требуют хорошей координации и эффективной связи между производственной площадкой, представителями России, сотрудниками штаб-квартиры, контрактными организациями (лаборатории, упаковка, поставщики, СМО, и т.д.)
- Короткие сроки на устранение замечаний могут потребовать изменений существующей политики, процессов, стандартных рабочих процедур (SOP).

Общие впечатления и рекомендации для площадки

1. Хорошо подготовьтесь к российской инспекции
 - Сравните производственные процессы и документацию с нормативными документами
 - Проведите тренировочную инспекцию (mock audit)
 - Работайте в межфункциональных коллективах, включающих представителей спонсоров, контрактных производственных организаций, сотрудников российских филиалов, уполномоченных лиц и отдела качества на производстве
 - Организуйте обучение и подготовку персонала
2. Ознакомьтесь с различиями в российских GMP, стилем ведения инспекции и приоритетами
3. Устраняйте как можно больше замечаний до окончания инспекции
4. Будьте готовы повторно направить по официальным каналам информацию, ранее уже предоставленную в ходе инспекции
5. Используйте все доступные данные для устранения различий и вопросов
6. Всегда соблюдайте профессиональное и уважительное отношение

Для инспекторов и регуляторов

Рекомендации и предложения

- Продолжайте следовать духу правил европейских GMP и минимизировать различия - содержание и интерпретация
- Продолжайте обновлять и пересматривать главы российской фармакопеи в соответствии с международными требованиями - требования российской фармакопеи должны быть выполнимы и реальны
- Рассмотрите возможность обновления правил GMP для уменьшения количества инспекций одних и тех же производственных площадок на основе принципов управления рисками
- Добавьте во вступительные пояснения информацию об участии и взаимодействии различных регулирующих органов и учреждений
- Продолжайте быть последовательными при проведении инспекций
- Сохраняйте профессиональное поведение и не принимайте рабочие разногласия на свой счёт
- Будьте приветливы с переводчиками - они могут облегчить вам если не жизнь, то инспекцию точно 😊

Различия в стиле и подходах к инспекциям

Во время инспекций Федерального Управления США по контролю качества продуктов питания, напитков и лекарственных препаратов - FDA

- нужен удобный стул



Во время инспекций Европейского агентства по лекарственным средствам - EMA

- нужна удобная обувь



Российские инспекции – ???

Предложения на логотип принимаются...

“Quality means doing it right when no one is looking”

Henry Ford

Спасибо за внимание!

www.skiboregulatoryconsulting.com

Skibo.SRS@gmail.com

1.404.431.0613 1.828.569.0840

Thank you!

Gracias!

“Качество значит делать правильно когда никто не смотрит”

Генри Форд