



Концепт-проект пересмотра Приложения 11 GMP ЕС: предпосылки, ожидаемые изменения и их трактовка

БЕЛИНСКИЙ АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ



Развитие ИТ – как триггер



- Что послужило триггером для пересмотра Приложения 11
- Современные методологии разработки и тестирования ПО (Agile, CSA) придут на смену ресурсоемкому традиционному подходу
- Контрольный след - детальное описание по его структуре и на что обратить внимание при его конфигурировании, использовании и пересмотре
- Искусственный интеллект и машинное обучение в критических GMP-релевантных приложениях



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 September 2022
EMA/INS/GMP/781435/2022
GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG)

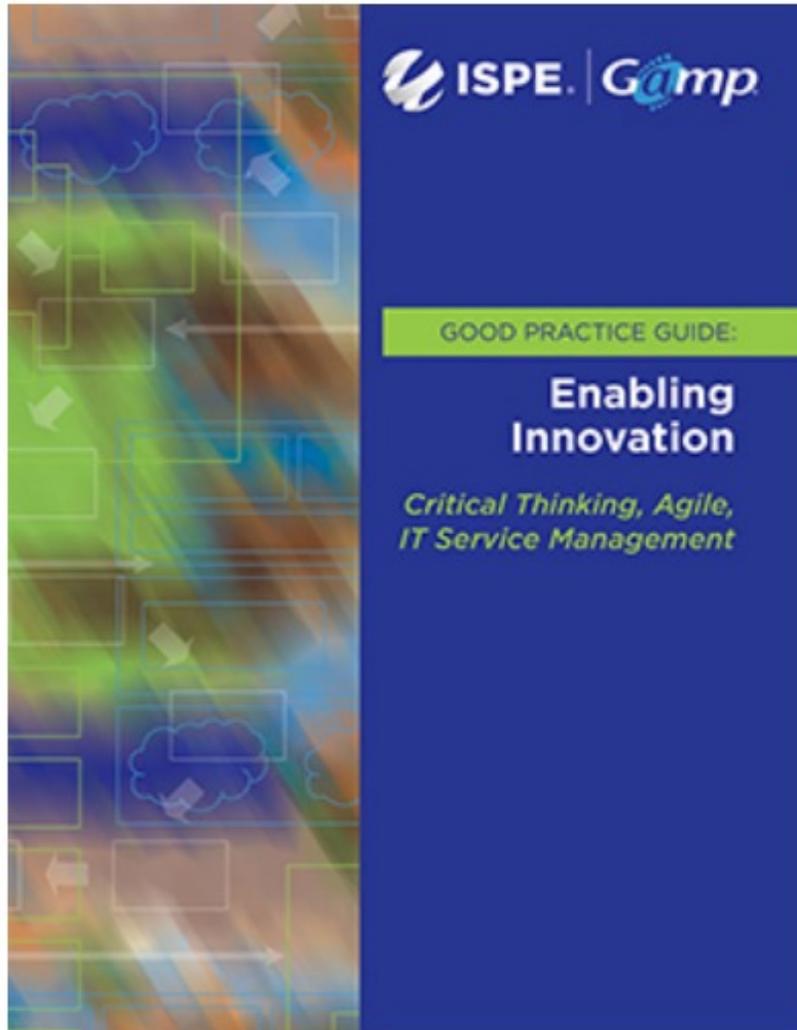


PS/INF 94/2022

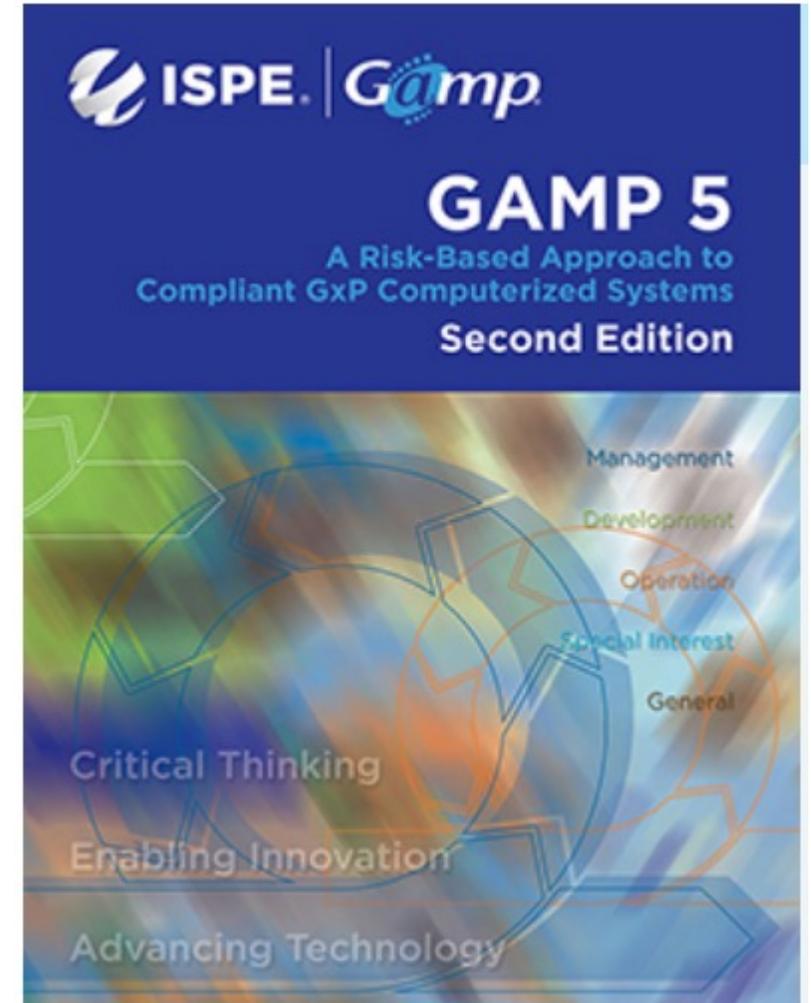
Concept Paper on the revision of Annex 11 of the guidelines on Good Manufacturing Practice for medicinal products – Computerised Systems

<https://picscheme.org/docview/4967>

Новые технологии – новые подходы



Новые руководства ISPE GAMP содержат упоминание о том, что в фармацевтической отрасли вполне могут применяться как новые ИТ-решения, в том числе облачные – ХaaS, так и инновационные подходы – такие как Agile при ИТ-разработке или CSA (computer software assurance, обеспечение качества ПО) при тестировании



«Традиционный» подход «утопит» сложные сценарные системы



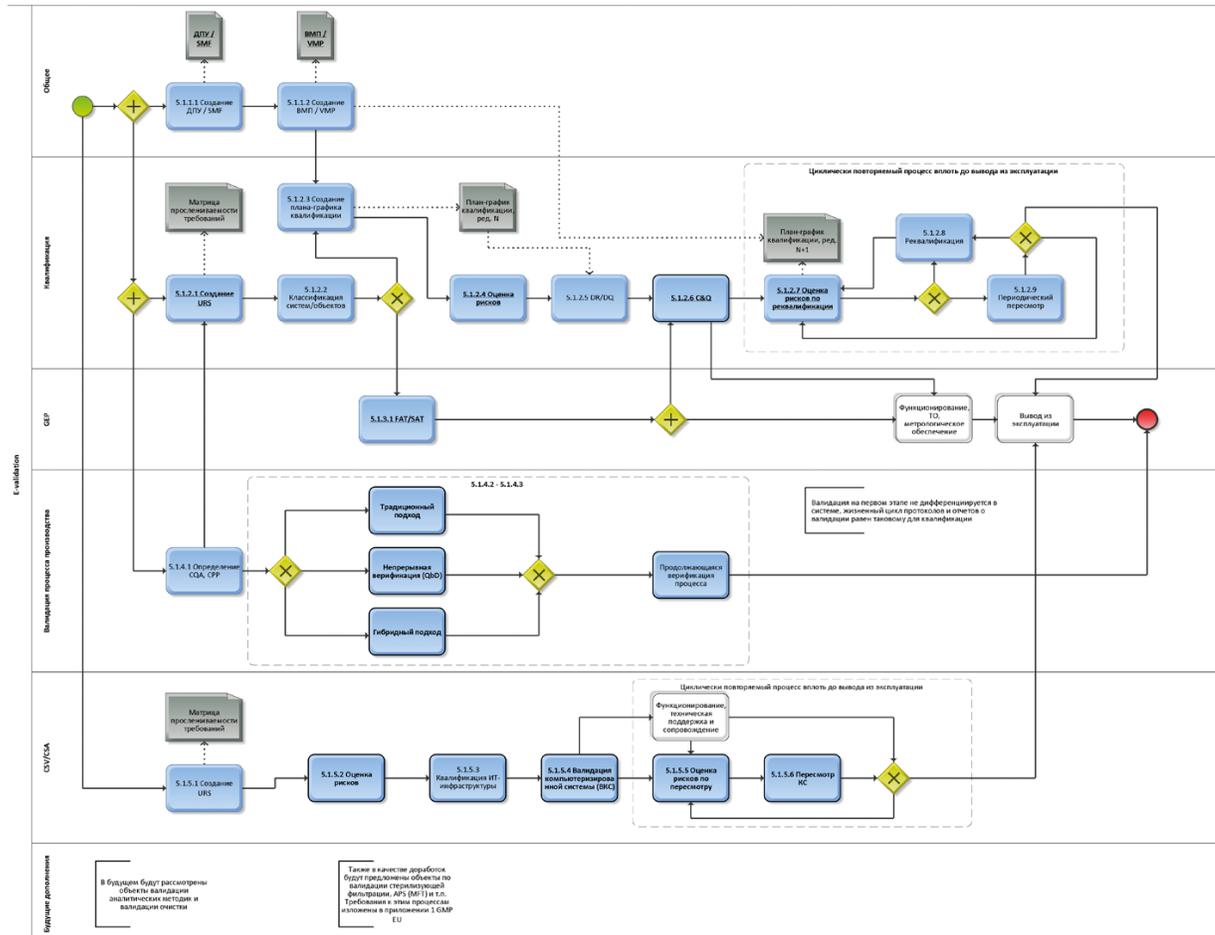
Нельзя подойти к разработке сложных сценарных систем (класса ERP, LIMS, QMS) так же, как и к квалификации паровых стерилизаторов.



Ведь «традиционный» подход растянет на максимально длительный, неопределённый период разработку и внедрение, а также сделает практически невозможной сопровождение постоянных изменений.



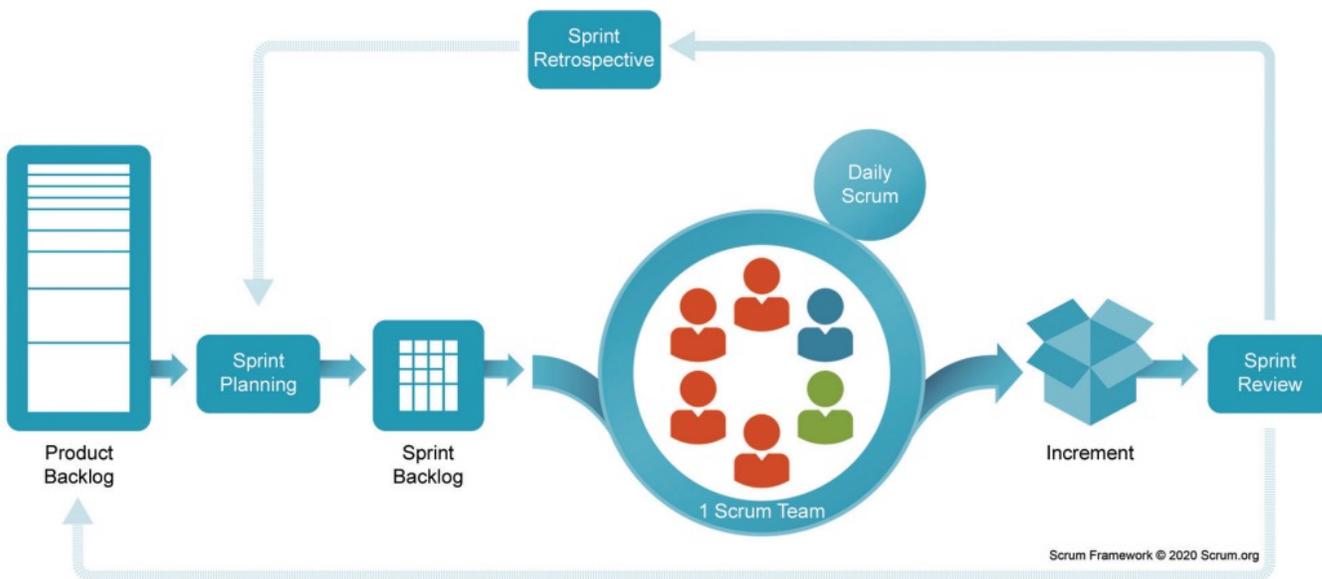
Критическое мышление выходит на первый план



Если у парового стерилизатора по его функциональной спецификации мы имеем дело с несколькими десятком основных функций, которые подвержены далее очень редким изменениям (в основном, создание новых рецептов), то для сложных сценарных систем это сотни и тысячи функций, причем сами такие системы постоянно обновляются и/или постоянно обновляется их системное окружение.

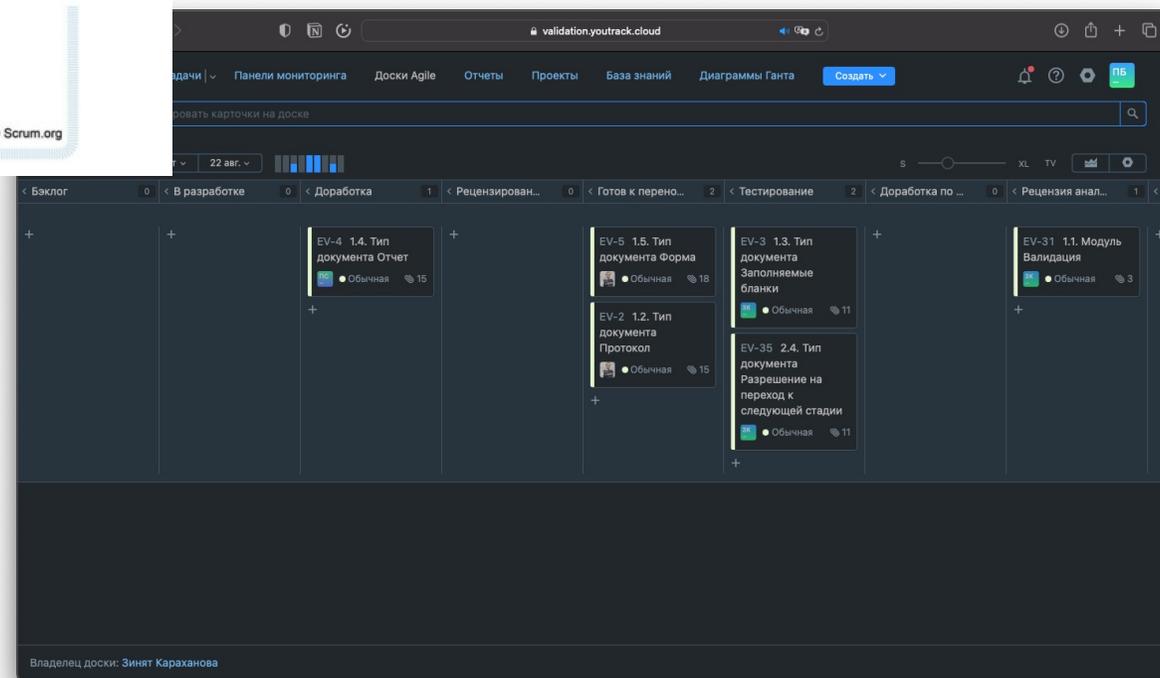
Разумеется, что возник вопрос, как с подобным вызовом справляется ИТ-индустрия

Будет признана методология разработки и внедрения Agile



Разработка ведётся итерационно, путем организации коротких фрагментов разработки и тестирования – называемых спринтами, которые длятся непродолжительное время – обычно несколько недель ([п. 12](#))

Это позволяет сфокусироваться на конкретных функциональных областях и своевременно скорректировать разработку по мере развития сложных компьютеризированных систем – ведь для сложных сценарных систем описать исчерпывающую URS, определяющую зеркальную ей FS – крайне затруднительно. Сложные интегралы берутся по частям.



Традиционный подход

Документация

Тестирование

Критическое мышление

Подход CSA

Критическое мышление

Целевое тестирование

Документация

Основной драйвер – чрезмерная затрата ресурсов на «традиционную» валидацию компьютеризированных систем, что часто становится препятствием для их полноценного внедрения ([п. 33](#))

- 90 % или выше снижение по описанию тестов и ошибок тестирующих
- Время валидации сокращается в половину или более, ускоряется имплементация
- Снижается общая стоимость проектов
- Больше времени на критическое мышление, нежели чем на генерацию документов

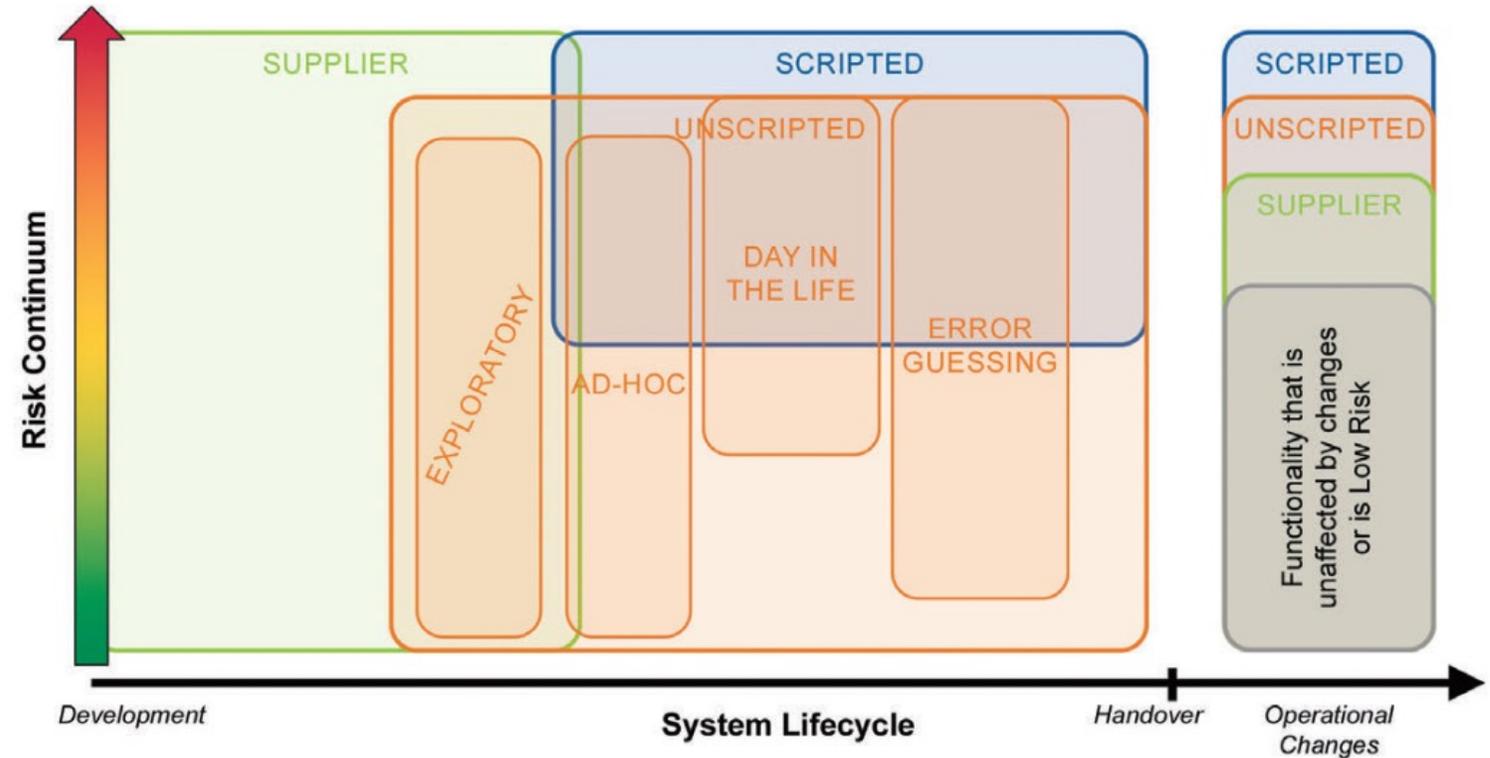
Уровень риска	Влияние	Метод обеспечения качества
Высокий	Прямо влияет на безопасность пациента и качество лекарственных средств	Тестирование с высокой детализацией описания
Средний	Опосредованно влияет на безопасность пациента и качество лекарственных средств	Тестирование без детализированного описания
Низкий	Риск, не являющийся высоким или средним (например, бизнес-риск)	Простое (ad-hoc) тестирование

Для функций со средним и низким риском тестовая стратегия может быть значительным образом оптимизирована, при этом увеличивая собственно тестовый охват и обнаруживая ошибки на более ранних этапах жизненного цикла ПО в процессе его разработки

Соотношение детально описанных шагов тестирования и тестов с общим описанием смещается в пользу последнего, включая:

- Ad-hoc (ситуативный, внесистемный, импровизационный способ)
- Day in life – реализация обычного рабочего паттерна
- Error guessing – «угадывание ошибок»
- Exploratory– обзорное тестирование

Figure 25.1: Test Coverage for Linear-Sequential System Developments

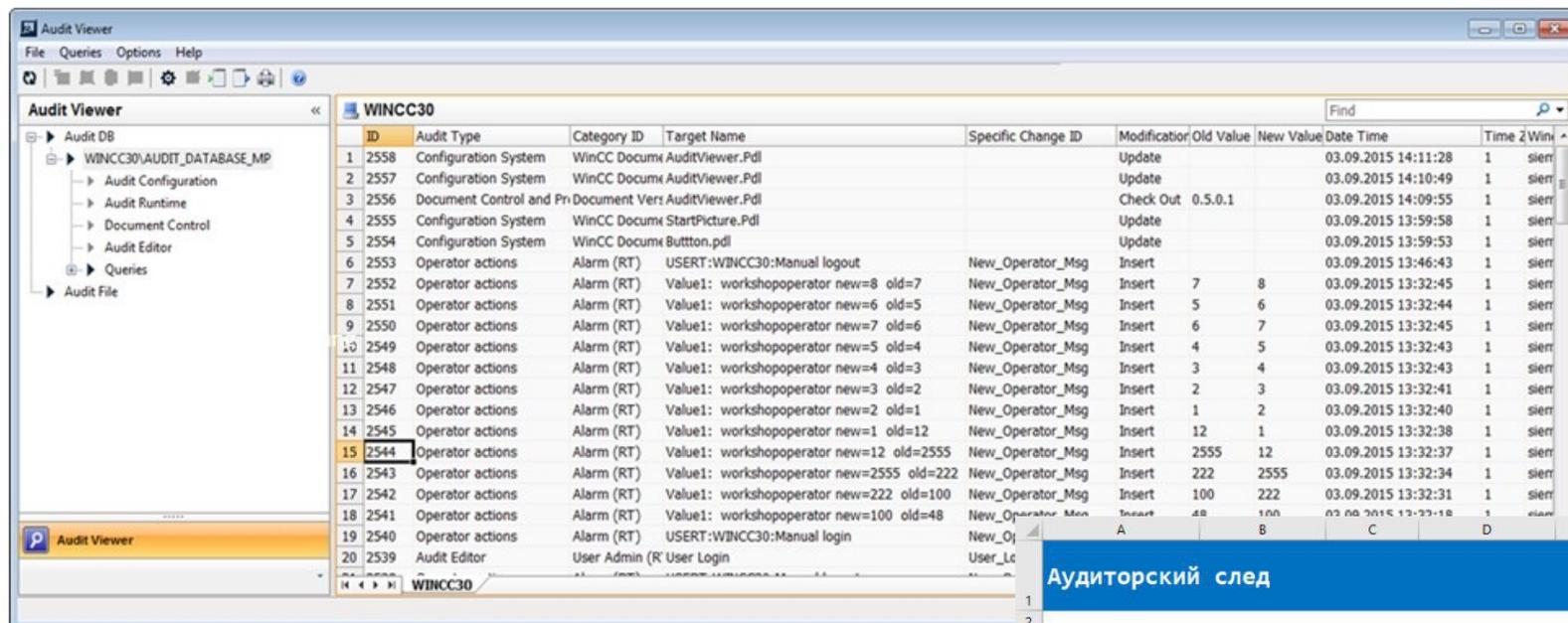


Источник – ISPE GAMP 5 2nd edition, приложение D5

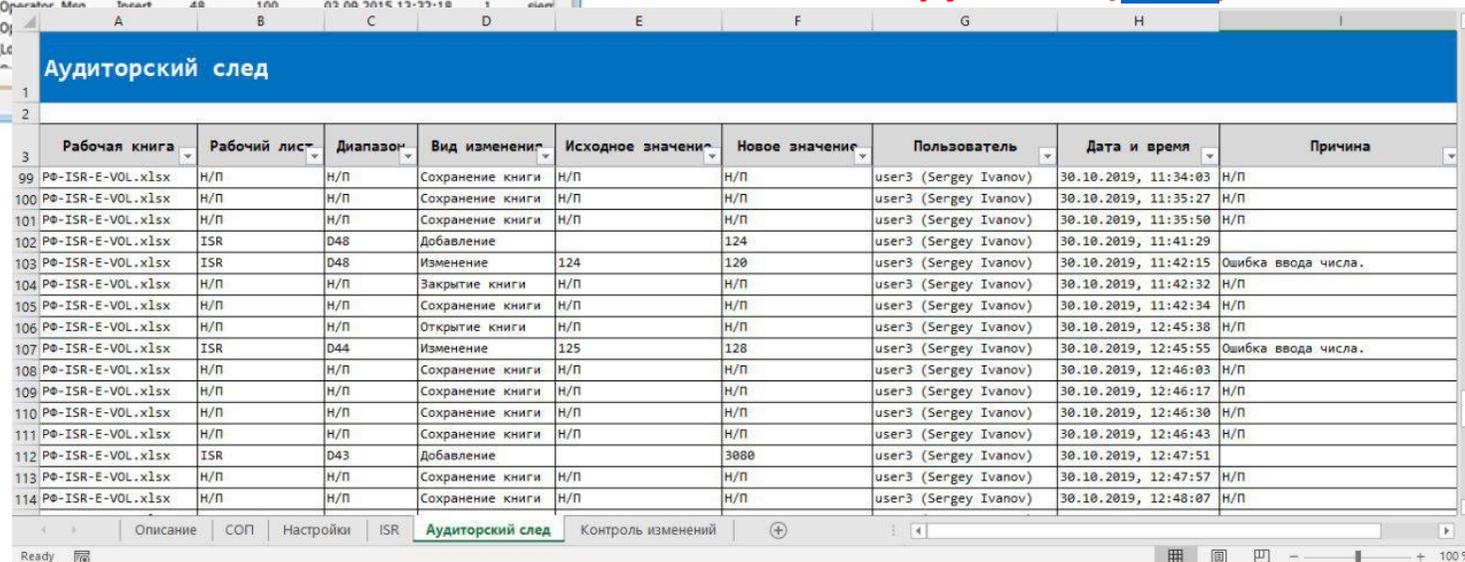
Приведено гораздо более детальное описание в отношении контрольного следа ([пп. 18-24](#))

- **Указано, что записывать в контрольный след необходимо все действия пользователя ([п. 18](#))**
- **Контрольный след не должен быть редактируемым или деактивированным ([п. 20](#))**

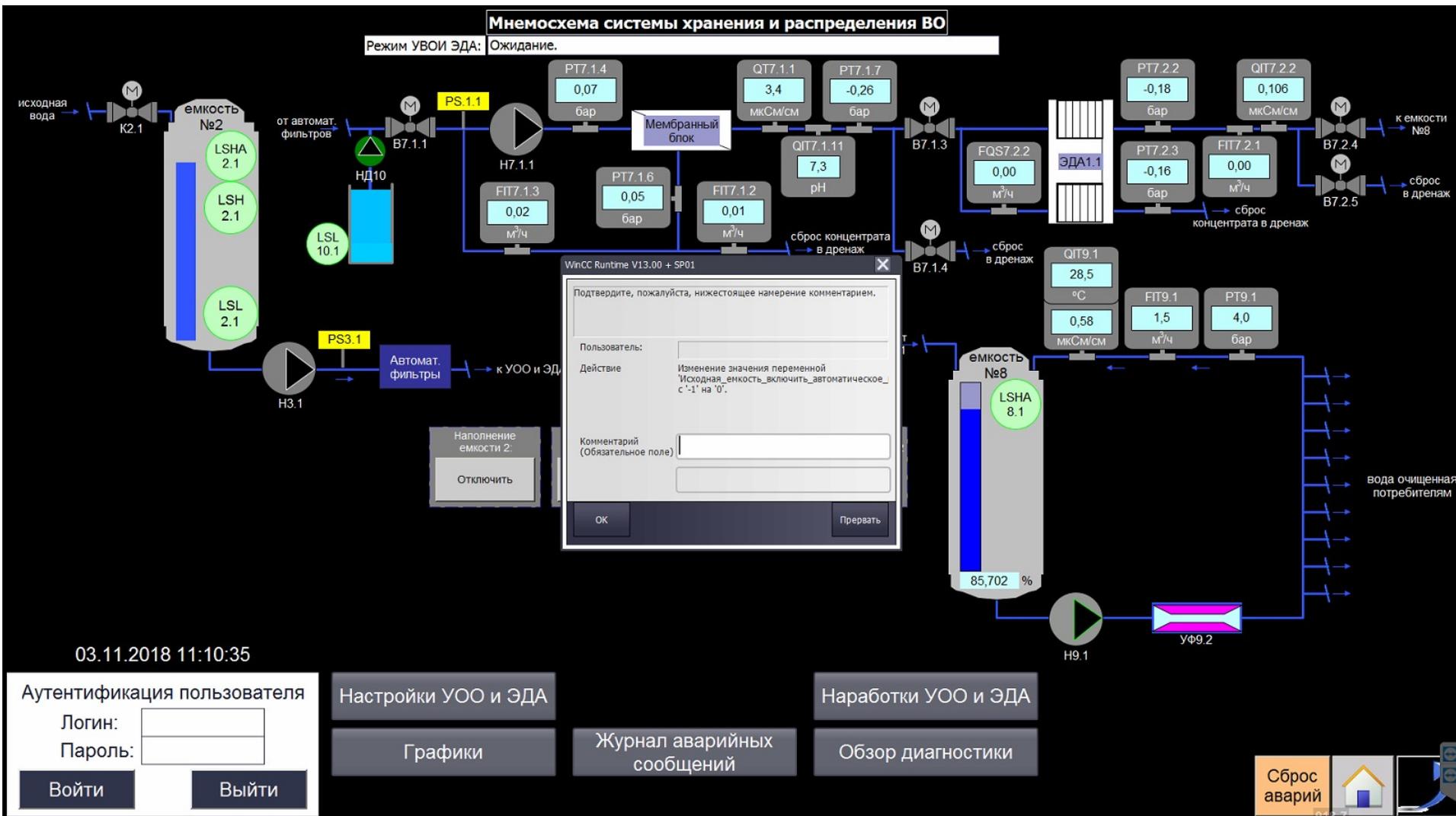
- **При пересмотре контрольного следа нужно обращать внимание на причины изменений, вносимых вручную, были ли они внесены в нетипичные даты, время суток и/или нетипичными пользователями ([п. 21](#))**



ID	Audit Type	Category ID	Target Name	Specific Change ID	Modifier	Old Value	New Value	Date Time	Time Zone	Win
1	2558	Configuration System	WinCC Docum AuditViewer.Pdl		Update			03.09.2015 14:11:28	1	sierr
2	2557	Configuration System	WinCC Docum AuditViewer.Pdl		Update			03.09.2015 14:10:49	1	sierr
3	2556	Document Control and Pr	Document Vers AuditViewer.Pdl		Check Out	0.5.0.1		03.09.2015 14:09:55	1	sierr
4	2555	Configuration System	WinCC Docum StartPicture.Pdl		Update			03.09.2015 13:59:58	1	sierr
5	2554	Configuration System	WinCC Docum Button.pdl		Update			03.09.2015 13:59:53	1	sierr
6	2553	Operator actions	Alarm (RT) USERT:WINCC30:Manual logout	New_Operator_Msg	Insert			03.09.2015 13:46:43	1	sierr
7	2552	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=8 old=7	New_Operator_Msg	Insert	7	8	03.09.2015 13:32:45	1	sierr
8	2551	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=6 old=5	New_Operator_Msg	Insert	5	6	03.09.2015 13:32:44	1	sierr
9	2550	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=7 old=6	New_Operator_Msg	Insert	6	7	03.09.2015 13:32:45	1	sierr
10	2549	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=5 old=4	New_Operator_Msg	Insert	4	5	03.09.2015 13:32:43	1	sierr
11	2548	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=4 old=3	New_Operator_Msg	Insert	3	4	03.09.2015 13:32:43	1	sierr
12	2547	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=3 old=2	New_Operator_Msg	Insert	2	3	03.09.2015 13:32:41	1	sierr
13	2546	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=2 old=1	New_Operator_Msg	Insert	1	2	03.09.2015 13:32:40	1	sierr
14	2545	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=1 old=12	New_Operator_Msg	Insert	12	1	03.09.2015 13:32:38	1	sierr
15	2544	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=12 old=2555	New_Operator_Msg	Insert	2555	12	03.09.2015 13:32:37	1	sierr
16	2543	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=2555 old=222	New_Operator_Msg	Insert	222	2555	03.09.2015 13:32:34	1	sierr
17	2542	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=222 old=100	New_Operator_Msg	Insert	100	222	03.09.2015 13:32:31	1	sierr
18	2541	Operator actions	Alarm (RT) Value1: workshopoperator new=100 old=48	New_Operator_Msg	Insert	48	100	03.09.2015 13:32:18	1	sierr
19	2540	Operator actions	Alarm (RT) USERT:WINCC30:Manual login	New_Operator_Msg	Insert					
20	2539	Audit Editor	User Admin (R) User Login	User_Login	Insert					



3	Рабочая книга	Рабочий лист	Диапазон	Вид изменения	Исходное значение	Новое значение	Пользователь	Дата и время	Причина
99	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 11:34:03	Н/П
100	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 11:35:27	Н/П
101	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 11:35:50	Н/П
102	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	ISR	D48	Добавление		124	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 11:41:29	
103	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	ISR	D48	Изменение	124	120	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 11:42:15	Ошибка ввода числа.
104	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Закрытие книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 11:42:32	Н/П
105	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 11:42:34	Н/П
106	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Открытие книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:45:38	Н/П
107	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	ISR	D44	Изменение	125	128	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:45:55	Ошибка ввода числа.
108	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:46:03	Н/П
109	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:46:17	Н/П
110	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:46:30	Н/П
111	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:46:43	Н/П
112	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	ISR	D43	Добавление		3080	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:47:51	
113	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:47:57	Н/П
114	РФ-ISR-E-VOL.xlsx	Н/П	Н/П	Сохранение книги	Н/П	Н/П	user3 (Sergey Ivanov)	30.10.2019, 12:48:07	Н/П

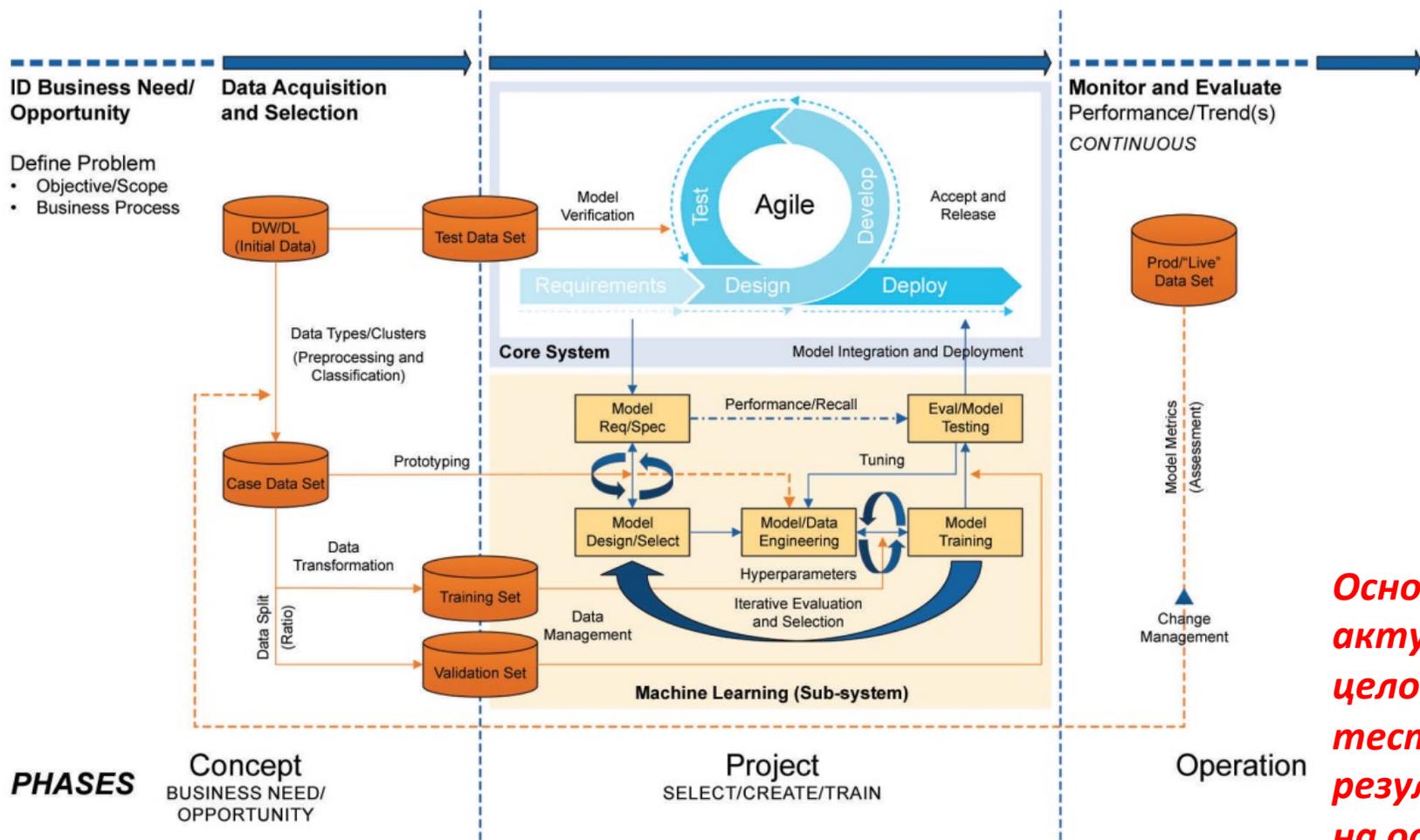


Пример в обычной системе SCADA – если уполномоченный сотрудник с соответствующим уровнем доступа поменял критический параметр работы системы - должен быть комментарий с указанием причины такого изменения

- *Следует предоставить рекомендации по приемлемой частоте проверки контрольных следов. Для контрольных следов, которые фиксируют критические параметры, например, установки аварийных сигналов в системах BMS, срабатывающих при перепаде давления во взаимосвязи с асептическим розливом, то при выпуске серии должен проводиться обзор контрольного следа, основанные на подходе, основанном на оценке рисков ([п. 22](#)).*
- *Также часто имеет место путаница между логом событий, аварий и контрольным следом. Контрольный след как раз фиксирует ручные вмешательства человека и как минимум должна быть опция сортировки таких логов и записей контрольного следа ([п. 24](#))*



Figure 31.1: GAMP 5 Life Cycle with ML Sub-System



Существует настоящая потребность в нормативных указаниях и ожиданиях в отношении использования искусственных моделей искусственного интеллекта (AI) и машинного обучения (ML) в критически важных приложениях GMP, поскольку промышленность уже внедряет эти технологии (п. 32)

Основное внимание должно уделяться актуальности, адекватности и целостности данных, используемых для тестирования этих моделей, а также результатам (метрикам), полученным на основе их тестирования, а не процессу выбора, обучения и оптимизации моделей

Также упоминаются новые термины, использование которых предполагается в том числе при рассмотрении GxP-релевантных компьютеризированных систем

Data in motion, data at rest ([п. 2](#)), при буквальном прочтении авторы концепта пишут, не раскрывают смысл «данных в движении», но, вероятнее всего, подразумеваются данные в эксплуатируемых системах, т.к. термин «данные в статике» раскрыт полнее – указано что это резервные копии, архивы.

Следует отметить, что ожидается более четкая иерархия, чтобы не было путаницы с динамическими и статическими данными (упоминаются в [Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 19 сентября 2023 г. № 25 "О Руководстве по обеспечению целостности данных и валидации компьютеризированных систем"](#)). Такие данные могут быть как в эксплуатируемых системах, так и в резервных копиях, архивах.

commercial off-the-shelf products (COTS, [п. 8](#)) – коммерческое ПО с настройками по умолчанию, без конфигурирования (соответствует категории 3 по GAMP 5)

configuration review ([п. 25](#)) – пересмотр (обзор) конфигурации

Действующее Приложение 11 не содержит достаточных указаний по ряду уже затронутых областей, а другие области, которые становятся все более важными для GMP, вообще не охвачены. Пересмотренный текст расширит рекомендации, приведенные в документе, и охватит применение новых технологий, которые повсеместно внедряются с момента выхода существующей версии.

По возможности, пересмотренный документ будет включать рекомендации по принятию алгоритмов искусственного интеллекта и машинного обучения (AI/ML), используемых в критически важных приложениях GMP. Это область, где крайне необходимы нормативные рекомендации, поскольку они не охватываются никакими существующими нормативными рекомендациями в фармацевтической промышленности, а фармацевтические компании уже внедряют такие алгоритмы ([2. Discussion](#)).

4. Proposed timetable

Preparation of draft concept paper – from October 2021

Approval of draft concept paper by EMA GMP/GDP IWG – October 2022

Release for consultation of draft concept paper (2 months consultation) – October 2022

Deadline for comments on concept paper – December 2022

Discussion in EMA GMP/GDP IWG and PIC/S Committee drafting group – from March 2023

Proposed release for consultation of draft guideline (3 months consultation) – December 2024

Deadline for comments on guideline – March 2025

Adoption by EMA GMP/GDP IWG – March 2026

Publication by European Community – June 2026

Adoption by PIC/S Sub-committee on GMDP Harmonisation – September 2026

В декабре 2024 ожидается появление уже проекта руководства для консультаций на протяжении последующего квартала, но тренды обозначены уже сейчас: современные технологии будут широко внедряться и фармацевтической отрасли.

Конечно, применение будет безусловным, но в целом прогресс неизбежен, иначе современные программные решения и ИТ-технологии в фарма не смогут быть задействованы полноценно, что скажется на развитии и конкурентоспособности отрасли в целом. Поэтому вопрос только во времени и способах реализации, а не в принципиальном отказе от инноваций



IX ВСЕРОССИЙСКАЯ
GMP - КОНФЕРЕНЦИЯ



Минпромторг
России

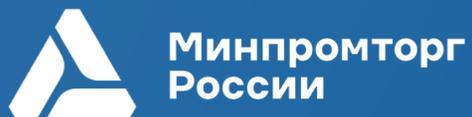
A set of four parallel diagonal lines, three white and one red, slanted upwards from left to right.

Благодарю за внимание!

A set of four parallel diagonal lines, three white and one red, slanted upwards from left to right.

БЕЛИНСКИЙ АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ
ТЕХНИЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР PQE CIS
o.belinskyi@pqegroup.com

ОРГАНИЗАТОРЫ



S GROUP

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

Фармацевтический
ВЕСТНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРММЕДПРОМ