

Оценка взаимосвязи между отклонениями от требований GMP и потенциальными дефектами качества лекарственной продукции: результаты опроса сотрудников фармацевтического инспектората

В.А. Орлов^{1,2✉}, e-mail: orlov@gilsinp.ru, orlov@ispe.ru

В.Н. Шестаков¹, e-mail: info@gilsinp.ru

¹ Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик; 109044, Россия, Москва, Лавров переулок, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14А

Введение. В последние годы одним из принципиальных вопросов в сфере оценки соответствия производителей лекарственных средств требованиям GMP становится объективная и систематизированная классификация выявляемых отклонений по уровню их критичности. Представленная на сегодняшний день в нормативных документах информация в части определений критических, существенных и несущественных (прочих) несоответствий не во всех случаях является достаточной для использования в практике GMP-инспектирования и аудита. Несмотря на появление в 2019 г. нового руководства PIC/S по данной тематике, представленные в нем подходы лишь отчасти ориентированы на определение причинно-следственных связей между выявляемыми несоответствиями требованиям GMP, потенциальными дефектами качества лекарственной продукции и, соответственно, рисками для жизни и здоровья потребителей.

Цели исследования. Установление взаимосвязи между классификацией отклонений (несоответствий) от требования GMP и потенциально вызываемыми ими дефектами качества лекарственной продукции.

Методика исследования. Исследование базировалось на экспертном опросе сотрудников фармацевтического инспектората Российской Федерации (всего 28 респондентов) по специально разработанной анкете.

Результаты исследования. Результаты опроса свидетельствуют о том, что при оценке критичности выявляемых несоответствий требованиям GMP есть возможность ориентироваться на представленную в руководящих документах PIC/S и ЕМА градацию дефектов качества лекарственной продукции по степени опасности для потребителя (пациента). Несоответствия требованиям GMP, способные спровоцировать дефекты качества наиболее высокой степени опасности (класс I), как правило, классифицируются как критические. Несоответствия, способные привести к дефектам качества II класса опасности, относятся как минимум к категории существенных несоответствий, а во многих случаях – и критических.

Заключение. На сегодняшний день в регуляторной среде отмечается потребность в разработке вспомогательной процедуры, направленной на систематизацию подходов к классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP по уровню их критичности. Результаты исследования показывают, что при классификации несоответствий требованиям GMP следует учитывать и надлежащим образом оценивать взаимосвязь между дефектами качества лекарственного средства и потенциальной угрозой для жизни и здоровья потребителя (пациента), которая с ними связана.

Ключевые слова: надлежащая производственная практика, GMP, PIC/S, ЕАЭС, ЕМА, несоответствия, инспектирование, качество, лекарственное средство, регуляторный орган, гармонизация, риск, дефект качества

Assessing the relationship between deviations from GMP requirements and potential quality defects of medicinal products: a survey of employees of the pharmaceutical inspectorate

Vladimir A. Orlov^{1,2✉}, e-mail: orlov@gilsinp.ru, e-mail:orlov@ispe.ru

Vladislav N. Shestakov, e-mail: info@gilsinp.ru

¹State Institute of Drugs and Good Practices; 6, Lavrov Pereulok, Moscow, 109044, Russia

²Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy; 14A, Professora Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia

Introduction. In recent years, one of the fundamental issues in the field of assessing the compliance of drug manufacturers with GMP requirements has become an objective and systematic classification of GMP-deficiencies (non-conformities, deviations) according to their level of criticality. For today the information provided in regulatory documents regarding definitions of critical, major and minor (other) deficiencies is not always sufficient for using it in GMP inspection and audit practice. Despite the release of a new PIC/s guide on this topic in at the beginning of 2019, the approaches presented in it are only partly focused on determining the cause-effect relationships between the GMP non-compliance itself, potential quality defects of medicinal products and, accordingly, risks to the life and health of patients.

The objectives of the study. Establishment of the relationship between the classification of GMP-deficiencies and quality defects of medicinal products potentially caused by them.

Research methodology. The study was based on an expert survey of employees of the GMP-inspectorate of the Russian Federation (28 respondents in total) on a specially designed questionnaire.

The results of the study. The survey results indicate that when assessing the criticality of detected non-compliance with GMP requirements, it is possible to focus on the ranking of quality defects by the degree of danger to the consumer (patient) presented in the EMA and PIC/S guidelines. GMP-deficiencies that could provoke quality defects of the highest degree of danger (class I) are generally classified as critical. GMP-deficiencies that can lead to quality defects of class II can be classified at least as major, and in many cases as critical.

Conclusion. Today, in the regulatory environment, there is a need for the development of an auxiliary procedure aimed at systematizing approaches to the classification of GMP-deficiencies by their level of criticality. The results of the study show that in the process of classifying the GMP-deficiency revealed, the relationship between the possible quality defects of the product and the potential threat to the life and health of the consumer (patient) should be taken into account and properly assessed.

Keywords: good manufacturing practice, GMP, PIC/S, EAEU, EMA, deficiency, inspection, quality, medicine, authority, harmonization, risk, quality defect

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в сфере обращения лекарственных средств в России и за рубежом все чаще обсуждаются вопросы гармонизации подходов к классификации (определению критичности) отклонений от требований надлежащей производственной практики (GMP). В рамках таких обсуждений часто поднимаются вопросы разработки гармонизированной методики (процедуры) классификации указанных несоответствий, которая могла бы согласованно использоваться регуляторными органами различных стран, а также другими заинтересованными сторонами. Указанная методика, опирающаяся на оценку рисков в отношении конечного потребителя лекарственного средства (пациента), должна способствовать единообразию классификации несоответствий требованиям GMP. Как известно, результаты такой классификации (оценки) выявляемых несоответствий по результатам проведенных GMP-инспекций напрямую влияют на итоговое решение регулятора относительно выдачи или отказа в выдаче соответствующего заключения о соответствии («сертификата») GMP. Результатами отказа в выдаче заключения о соответствии GMP, в зависимости от законодательства конкретного государства в области обращения лекарственных средств, могут, в частности, явиться:

- ограничение предприятия-производителя в правовой возможности осуществлять производство и выпуск лекарственной продукции;

- ограничения в области дистрибуции лекарственной продукции (запрет на импорт/экспорт), произведенной на производственной площадке, не имеющей сертификат GMP;
- невозможность регистрации нового лекарственного препарата, производимого на площадке, не имеющей сертификат GMP;
- невозможность подачи изменений к регистрационному досье на ранее зарегистрированный препарат, производимый на площадке, не имеющей сертификат GMP;
- приостановление действия регистрационного удостоверения на зарегистрированный препарат, производимый на площадке, получившей отказ в выдаче сертификата GMP (в частности, в случае выявления критических несоответствий в ходе инспектирования).

Из указанного следует, что корректность и объективность классификации несоответствий требованиям GMP в ряде случаев могут напрямую отразиться на наличии конкретного лекарственного средства в обращении, а значит, и на его доступности для нуждающихся потребителей (пациентов). Как известно, базовые принципы классификации несоответствий требованиям GMP кратко описаны в регуляторных документах по составлению отчетов по результатам GMP-инспектирования производителей лекарственных средств. Ранее нами был проведен обзор применяемой нормативно-правовой базы в данной сфере, а также описана проблематика процесса классификации

несоответствий [1]. Опубликованное в начале 2019 г. руководство PIC/S (PI 040-1) по классификации несоответствий требованиям GMP [2], обзор которого приведен в соответствующей статье [3], явилось значимым шагом международного регуляторного сообщества на пути к гармонизации подходов к классификации несоответствий. Совершенно очевидно, что до момента публикации окончательной версии указанного руководства PIC/S в регуляторной среде наблюдался определенный «дефицит» в отношении методологических подходов к классификации несоответствий.

Несмотря на то что данное руководство дает наиболее детализированное описание инструментария систематической классификации несоответствий требованиям GMP (из всех имеющихся методических руководств на сегодняшний день), некоторые методологические аспекты, на взгляд авторов данной статьи, нуждаются в разъяснениях и обосновании причинно-следственных связей. В частности, в указанном руководстве PIC/S уделяется много внимания риск-ориентированной оценке выявляемых несоответствий в отношении их влияния на оборудование, процессы, персонал и пр., однако данная оценка лишь частично сфокусирована на дефектах качества продукции, которые в большинстве случаев и несут непосредственную угрозу жизни и здоровью потребителя (пациента). Установление указанных выше причинно-следственных

связей между выявляемыми отклонениями от требований GMP (несоответствиями), их классификацией и дефектами качества продукции, которые могут стать следствием таких отклонений, и явилось целью данного исследования.

Исследование проведено с участием сотрудников фармацевтического инспектората Российской Федерации, непосредственно вовлеченных в процедуры инспектирования на соответствие требованиям GMP в отношении иностранных производственных площадок, а также задействованных в лицензионных проверках отечественных предприятий – производителей лекарственных средств.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все отклонения от требований GMP принято делить на три основные группы – критические, существенные и несущественные (прочие), при этом базовым критерием, на основе которого проводится такая классификация, является потенциальное влияние выявленных несоответствий на жизнь и здоровье пациентов. Под критическими несоответствиями понимаются, как правило, те, которые могут привести к получению продукции, представляющей риск для жизни и здоровья потребителя (пациента). Данная формулировка в том или ином виде с небольшими различиями фигурирует в большинстве регламентирующих документов, содержащих определения понятия критического несоответствия. Несмотря на, казалось бы, понятность и однозначность указанной формулировки, следует отметить, что в таком виде она не распространяется на случаи, в которых возможно получение продукции, не обладающей заведомо ожидаемым терапевтическим эффектом. Очевидно, что такие ситуации также косвенно несут в себе угрозу жизни и здоровью пациента, в особенности когда отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта влечет за собой

невозможность предотвращения угрожающего жизни и здоровью пациента состояния.

Под существенными несоответствиями, как правило, понимаются некритические несоответствия, которые сами по себе не способны привести к получению продукции, несущей риск для жизни и здоровья потребителя (пациента). К ним, как правило, относят такие отклонения от требований GMP, которые:

- привели или могут привести к производству лекарственного средства, не соответствующего требованиям регистрационного досье или требованиям досье на исследуемый лекарственный препарат;
- указывают на существенное отклонение от правил надлежащей производственной практики (GMP);
- указывают на существенное отклонение от требований лицензии на производство лекарственных средств;
- указывают на неспособность инспектируемого субъекта осуществлять серийный выпуск лекарственных средств однородного качества или неспособность уполномоченного лица инспектируемого субъекта выполнять свои должностные обязанности;
- являются комбинацией несоответствий, ни одно из которых само по себе не является существенным, но которые в совокупности представляют существенное несоответствие.

Как уже было отмечено ранее, в большинстве случаев ключевым связующим звеном между выявленным отклонением от требований GMP и возможным риском для жизни и здоровья пациента выступает его негативное воздействие на показатели качества лекарственного средства (рис. 1). В связи с этим для определения влияния конкретного отклонения от требований GMP (несоответствия) на жизнь и здоровье пациента логично рассмотреть последовательную оценку потенциального влияния выявленного

несоответствия GMP на показатели качества лекарственного средства (воздействие 1), а затем – влияния конкретного нарушения (дефекта) показателя качества лекарственного средства на жизнь и здоровье потребителя (пациента) (воздействие 2) (рис. 2).

В рамках представленной в данной статье части исследования было произведено изучение того, как существующие взаимосвязи между отклонениями от требований GMP и потенциальными дефектами качества продукции (воздействии 1) оцениваются представителями российского фармацевтического инспектората, являющимися сотрудниками ФБУ «ГИЛС и НП»¹.

Выбор круга респондентов из числа представителей фармацевтического инспектората определяется тем, что указанные сотрудники являются основными ответственными лицами, в чью компетенцию входит присвоение уровня критичности (классификация) несоответствиям, выявляемым в ходе проводимых инспекций на соответствие GMP, в т.ч. определение взаимосвязи между выявляемым несоответствием и потенциально связанным с ним дефектом качества лекарственной продукции.

ЗАДАЧИ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Опрос проведен в форме анкетирования, в котором приняли участие 28 сотрудников фармацевтического инспектората.

Перед исследованием стояли следующие задачи:

- получить информацию об использовании респондентами регламентирующих документов (а также оценку достаточности представленных в них сведений), содержащих указания относительно классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP по уровню критичности;
- оценить необходимость наличия подробного регламентирующего документа, содержащего примеры

¹ Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик. Режим доступа: www.gilsinp.ru (дата обращения: 14.11.2019).

определения уровней критичности выявляемых несоответствий требованиям GMP;

- выяснить мнения респондентов относительно практической возможности прослеживания взаимосвязи между потенциальным вредом здоровью или жизни человека (пациента) и конкретными дефектами качества лекарственного средства;
- выяснить представление респондентов относительно потенциальных дефектов качества лекарственного средства, которые, являясь результатом несоответствий требованиям GMP, позволяют квалифицировать последние как **критические** или **существенные**;
- выяснить мнение респондентов об иных несоответствиях, не связанных напрямую с дефектами качества продукции, которые могут быть отнесены к критическим и существенным.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ СОТРУДНИКОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ИНСПЕКТОРАТА

Как следует из результатов опроса (табл. 1), подавляющее большинство респондентов ссылается в своей работе прежде всего на приказ

Минпромторга России от 04.02.2016 № 261. Данный результат неслучаен, т.к. именно в указанном документе содержатся регламентирующие указания относительно классификации несоответствий требованиям GMP, которые применяются при составлении отчетов по инспектированию производителей лекарственных средств на соответствие GMP. Помимо этого, следует отметить использование респондентами соответствующих документов ЕАЭС и PIC/S, которые также содержат в себе дополнительные сведения о возможностях классификации выявляемых несоответствий. На момент проведения исследования руководство PIC/S по классификации несоответствий (PI 040-1) еще существовало в виде проекта, поэтому оно не было представлено среди вариантов ответа.

Более половины респондентов считает недостаточными сведения, приведенные в основных регламентирующих документах относительно классификации несоответствий

требованиям GMP (рис. 3). Большинство респондентов считает, что необходимо наличие подробного регламентирующего документа, содержащего примеры определения уровней критичности выявляемых несоответствий (рис. 4).

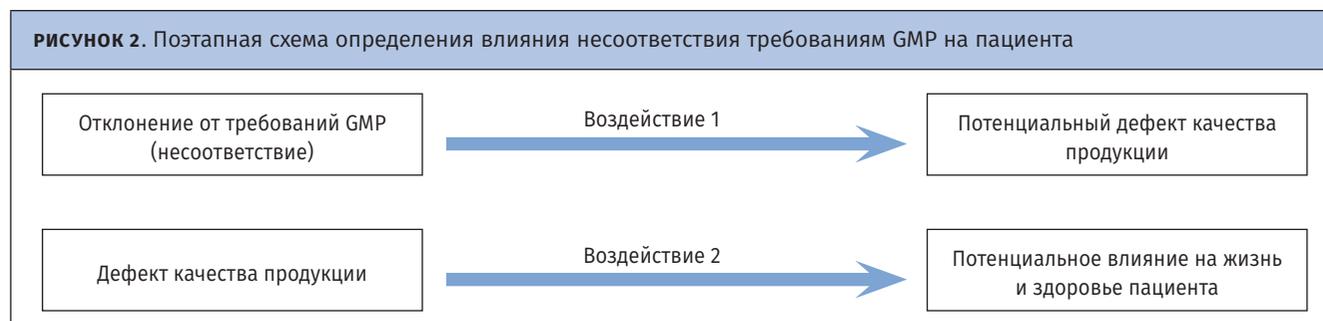
В ответе на вопрос, фигурирующий в заголовке рисунка 5, подавляющее большинство респондентов ответило утвердительно. С одной стороны, такое единообразие ответов вполне предсказуемо, т.к. в первую очередь именно отклонения от требований спецификации на лекарственное средство свидетельствуют о его «некачественности», или, если оперировать терминологией из текущей версии ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств»², о его *недоброкачественности*. Это следует из определения, приведенного в законе, которое гласит, что качество лекарственного средства – это соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо – в случае ее отсутствия – нормативной документации или нормативного документа.

² Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. КонсультантПлюс. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 14.11.2019).

РИСУНОК 1. Детальная взаимосвязь между несоответствием GMP и риском для жизни/здоровья человека (пациента)



РИСУНОК 2. Поэтапная схема определения влияния несоответствия требованиям GMP на пациента



С другой стороны, нельзя исключать возможность возникновения ситуации, когда формально «доброкачественное» лекарственное средство, т.е. всецело соответствующее спецификации, указанной в составе фармакопейной статьи или нормативной документации, по факту может нести в себе угрозу жизни и здоровью потребителя (пациента). Примером этого может служить недавняя история с выявлением потенциально канцерогенных примесей N-нитрозодиметиламина (NDMA) и N-нитрозодиэтиламина (NDEA) в ряде серий препаратов, содержащих в своем составе фармацевтическую субстанцию валсартан³. В данном случае на момент выпуска на рынок серии указанных лекарственных препаратов соответствовали своей спецификации (т.е. были формально «доброкачественными», если исходить из приведенной ранее формулировки ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств»), но при этом длительное применение таких препаратов, согласно сведениям Европейского агентства по лекарственным средствам, могло привести к повышению риска канцерогенеза у пациентов [6].

Для объективной оценки потенциального влияния дефектов качества лекарственного средства на жизнь и здоровье потребителя (пациента) нельзя обойти стороной и такую составляющую, как наличие необходимых знаний в области медицины. Действительно, в конечном итоге именно с этих позиций

и должны оцениваться сотрудниками фармацевтического инспектората выявленные отклонения от требований GMP, потому как именно указанный критерий (наличие/отсутствие потенциального вреда здоровью и жизни пациента) фигурирует в определениях критического и существенного несоответствия GMP.

Стоит отметить, что согласно нормативно-правовой базе Российской Федерации⁴, ЕАЭС⁵ и Европейского союза [7] однозначных требований к наличию профильного высшего фармацевтического, и уж тем более медицинского, образования у сотрудников GMP-инспектората на данный момент не регламентировано. В то же время значимым фактором в объективной классификации несоответствий является знание и понимание инспектирующим лицом возможных негативных последствий применения пациентом лекарственного средства с теми или иными дефектами качества. Следовательно, особую важность для инспектирующего лица приобретают:

- возможность при необходимости получить дополнительные знания по соответствующим медицинским

дисциплинам (фармакологии, токсикологии, патофизиологии и пр.), что может быть организовано, например, в виде дополнительного внутреннего/внешнего обучения;

- наличие в его арсенале систематизированных процедур по риск-ориентированной классификации несоответствий требованиям GMP в зависимости от предполагаемых дефектов качества продукции и их влияния на жизнь и здоровье потребителя (пациента).

Далее респондентам был задан вопрос о том, какие потенциальные дефекты качества лекарственного средства, по их мнению, могут являться следствием возникновения критического несоответствия (табл. 2). Для формирования пула вариантов ответов в данном вопросе была в т.ч. использована информация из документов PIC/S PI 010-5 «Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects» («Процедура по работе с оперативными оповещениями и отзывами с рынка по результатам выявления дефектов качества продукции») [8] и ЕМА «Procedure for Handling Rapid Alerts Arising from Quality Defects» («Процедура по работе с оперативными оповещениями по результатам

³ Росздравнадзор проводит мероприятия по предотвращению возможного вреда от препаратов валсартана, произведенных из китайской субстанции. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/news/13110> (дата обращения: 14.11.2019).

⁴ Постановление Правительства РФ от 03.12.2015 №1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики». КонсультантПлюс. Available at: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=190256&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.8733103443285776#07933649999327207> (дата обращения: 07.12.2019).

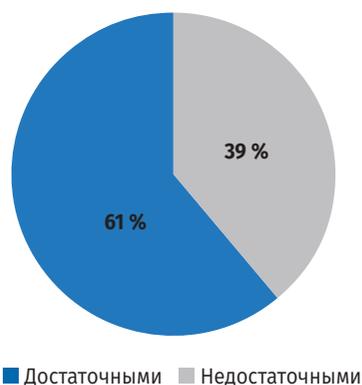
⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторатов государств-членов Евразийского экономического союза». Евразийская экономическая комиссия. Available at: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd_21112016_82 (дата обращения: 07.12.2019).

ТАБЛИЦА 1. Регламентирующие документы, содержащие указания относительно классификации выявленных несоответствий по уровню критичности, которые респонденты используют в своей работе*

ПРЕДЛОЖЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ОТВЕТА	Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 №261	Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №83	PIC/S inspection report format (PI 013-3) [4]	Руководство Министерства здравоохранения Канады «Risk classification guide for drug good manufacturing practices observations (GUI-0023)» [5]	Иной документ
Количество ответов респондентов (в процентах)	100%	36%	36%	21%	28%

* Предлагалась возможность выбора одновременно нескольких вариантов ответа

РИСУНОК 3. Являются ли достаточными представленные в перечисленных документах указания по определению уровней критичности выявляемых несоответствий?

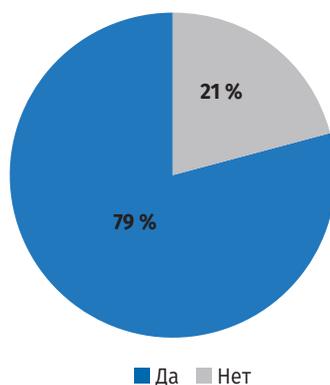


выявления дефектов качества продукции») [9]. В данных документах содержатся указания относительно риск-классификации различных дефектов качества лекарственной продукции в разбивке на три основных класса, исходя из их потенциальной значимости (опасности) для пациента. Респондентам было предложено определить взаимосвязь между критичностью выявляемого несоответствия требованиям GMP и классом опасности дефекта качества продукции, который может явиться его следствием.

В качестве примеров участникам анкетирования были представлены дефекты качества продукции I класса (наиболее опасные), для которых было предложено определить их взаимосвязь с **критическим** несоответствием.

Из результатов анкетирования следует (табл. 2), что **все** респонденты отмечали в качестве критических несоответствий те, которые приводят к перепутыванию фармацевтической субстанции (действующего вещества) в составе лекарственного препарата, а также те, которые приводят к микробиологической контаминации (нестерильности) стерильного препарата или обширной химической контаминации лекарственного средства. Также

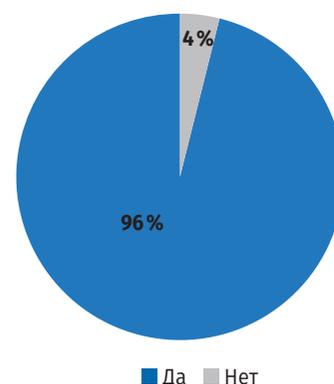
РИСУНОК 4. Является ли необходимым наличие подробного регламентирующего документа, содержащего примеры определения уровней критичности выявляемых несоответствий?



подавляющее большинство респондентов отметили в качестве критических несоответствия, являющиеся потенциальной причиной ошибок в отображении названия и дозировки препаратов, а также перепутывания препарата внутри потребительской упаковки. Таким образом, в ответах респондентов прослеживается вполне определенная взаимосвязь между критическими несоответствиями (нарушениями требований GMP) и дефектами качества продукции I класса.

Вопрос о дефектах качества, связанных с существенными отклонениями от требований GMP, как и в случае с критическими несоответствиями, также опирался на примеры дефектов качества из приведенных ранее документов PIC/S и EMA. Однако здесь респондентам уже было предложено охарактеризовать взаимосвязь между дефектами качества **II класса** (а также схожих с ними) и выявляемыми существенными несоответствиями требованиям GMP. Результаты ответов респондентов на данный вопрос (табл. 3) свидетельствуют о том, что большинство (более 50% голосов за каждый из представленных вариантов ответа) охарактеризовали определенную прослеживаемость между дефектами качества продукции II

РИСУНОК 5. Возможно ли связать потенциальный вред здоровью или жизни человека (пациента) с конкретными дефектами качества лекарственного средства, принимая во внимание прежде всего показатели спецификации лекарственного средства?



класса и классификацией потенциально вызывающих их нарушений требований GMP как минимум в виде существенных. Тем не менее здесь следует сделать примечание о том, что во многих случаях таким несоответствиям может быть присвоен статус критических, т.к. дефекты качества лекарственной продукции II класса, согласно документу PI 010-5, могут негативно отразиться на состоянии здоровья пациента или привести к его неправильному лечению, а указанное является явным признаком критического несоответствия. Респондентам было также предложено ответить на вопрос, какие еще несоответствия, не связанные напрямую с дефектами качества продукции, могут быть отнесены к критическим. Данный вопрос предусматривал свободную форму высказывания (формулировки) ответа. В числе неоднократно отмеченных респондентами вариантов ответов заслуживают внимание такие примеры несоответствий, как:

- выявление фактов фальсификации (нарушения целостности) данных;
- несоответствие требованиям регистрационного досье на лекарственный препарат/несоответствие

ТАБЛИЦА 2. Потенциальные дефекты качества лекарственного средства, являющиеся следствием возникновения критического несоответствия*

ПРЕДЛОЖЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ОТВЕТА	Перепутывание: ошибка в названии ЛС	Перепутывание АФИ, входящего в состав ЛС	Перепутывание ЛС внутри контейнера потребительской упаковки	Существенная ошибка в отображении дозировки ЛС	Микробиологическая контаминация стерильного ЛС	Обширная химическая контаминация ЛС	Иное
Количество ответов респондентов (в процентах)	86%	100%	86%	89%	100%	100%	14%

* Предлагалась возможность выбора одновременно нескольких вариантов ответа

требованиям нормативной документации на лекарственный препарат или фармацевтическую субстанцию. Относительно случаев фальсификации данных можно отметить, что де-факто их выявление в последние годы в регуляторной среде принято однозначно классифицировать как критическое несоответствие требованиям GMP, даже несмотря на то, что сами по себе указанные данные могут быть напрямую не связаны с дефектами качества продукции. Касательно же выявления несоответствий требованиям регистрационного досье при производстве

лекарственного средства следует признать, что данные факты также зачастую классифицируются регуляторными органами в качестве критических несоответствий, независимо от того, несут они в себе прямую угрозу жизни и здоровью пациента или нет. Можно отметить, что данная тенденция идет несколько вразрез с положениями нормативно-правовых документов, содержащими указания относительно классификации несоответствий требованиям GMP^{6,7} [4], в которых, в частности, говорится о том, что несоответствия требованиям регистрационного досье следует классифицировать

как существенные, если они не связаны с угрозой жизни и здоровью пациента.

Вопрос о существенных несоответствиях, не связанных напрямую с дефектами качества, также предусматривал свободную форму ответа. Ввиду того, что не все из числа опрошенных ответили на указанный вопрос, а также по причине значительной вариативности полученных ответов какой-либо тенденции здесь проследить не удалось. При этом можно отметить, что во многих вариантах ответов респондентов фигурировали так называемые системные нарушения требований GMP,

⁶ Приказ Минпромторга России от 04.02.2016 №261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики» (зарегистрировано в Минюсте России 09.03.2016 №41341). КонсультантПлюс. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_195085/ (дата обращения: 14.11.2019).

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций». Евразийская экономическая комиссия. Режим доступа: https://docs.eaunion.org/docs/ru-ru/01411936/cncd_21112016_83 (дата обращения: 14.11.2019).

ТАБЛИЦА 3. Потенциальные дефекты качества лекарственного средства, являющиеся следствием возникновения существенного несоответствия*

ПРЕДЛОЖЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ОТВЕТА	Ошибки в тексте/рисунках применительно к маркировке	Отсутствие или неправильная информация в инструкциях по медицинскому применению	Значительная микробиологическая контаминация нестерильной продукции	Химическая/физическая контаминация (примеси,...)	Несоответствия требованиям спецификации по количественному содержанию АФИ	Несоответствия требованиям спецификации по объему/массе	Нарушения стабильности ЛС в течении срока годности	Перепутывание вспомогательных компонентов в составе ЛС	Иное
Количество ответов респондентов (в процентах)	79%	54%	68%	68%	79%	82%	79%	64%	7%

* Предлагалась возможность выбора одновременно нескольких вариантов ответа

например нереализованность базовых принципов фармацевтической системы качества (ФСК) или значимые недоработки в области квалификации/валидации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты опроса сотрудников фармацевтического инспектората показывают, что при классификации (определении критичности) выявляемых несоответствий требованиям надлежащей производственной практики (GMP) в качестве потенциальных ориентиров возможно использование уже существующей в современной нормативно-правовой базе системы градации дефектов качества лекарственной продукции по степени их опасности

для потребителя (пациента). Результаты исследования свидетельствуют о том, что несоответствия требованиям GMP, которые способны спровоцировать дефекты качества высокой степени опасности для пациента (класс I), как правило, классифицируются как критические. Схожая связь прослеживается и в отношении несоответствий, способных привести к получению продукции с признаками дефектов качества II класса опасности. Согласно полученным результатам такие выявляемые нарушения требований GMP могут быть классифицированы как минимум как существенные, а во многих случаях – и как критические.

Помимо этого, по результатам проведенного исследования можно

сделать вывод о том, что на сегодняшний день в регуляторной среде отмечается потребность в разработке вспомогательной процедуры, направленной на систематизацию работы с выявляемыми несоответствиями требованиям GMP в плане их объективной и достоверной классификации.

Также результаты исследования показывают, что в рамках реализации методологических подходов к классификации несоответствий требованиям GMP следует учитывать и надлежащим образом оценивать взаимосвязь между дефектами качества лекарственного средства и потенциальной угрозой для жизни и здоровья потребителя (пациента), которую они могут в себе нести.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Орлов В.А., Шестаков В.Н. Проблемы классификации несоответствий требованиям GMP: регуляторный опыт. *Ремедиум*. 2019;(1-2):48-54. doi: 10.21518/1561-5936-2019-01-02-48-54. Orlov V.A., Shestakov V.N. Classification issues of GMP-inspection deficiencies: regulatory practices. *Remedium*. 2019;(1-2):48-54. doi: 10.21518/1561-5936-2019-01-02-48-54. (In Russ.)
2. PIC/S GUIDANCE ON CLASSIFICATION OF GMP DEFICIENCIES. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Available at: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=1609> (дата обращения: 14.11.2019).
3. Орлов В.А. Обзор руководства PIC/S по классификации выявляемых несоответствий требованиям GMP. *Ремедиум*. 2019;(3):34-39. doi: 10.21518/1561-5936-2019-03-34-39.
4. Orlov V.A. Review of pic/s guidance on classification of GMP deficiencies. *Remedium*. 2019;(3):34-39. doi: 10.21518/1561-5936-2019-03-34-39. (In Russ.)
5. PIC/S INSPECTION REPORT FORMAT. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Available at: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=137>.
6. Risk classification guide for drug good manufacturing practices

observations. Health Canada. Available at: <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>.

6. Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group>.

7. Guideline on Training and Qualifications of GMP Inspectors. European Commission. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf#%5B%7B%22num%22%3A113%2C%22gen%22%3A0%7D%2C%7B%22name%22%3A%22XYZ%22%7D%2C153%2C544%2C0%5D.

8. Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Available at: <https://picscheme.org/layout/document.php?id=1140>.

9. Procedure for Handling Rapid Alerts Arising from Quality Defects. European Commission. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/compilation-community-procedures-inspections-exchange-information_en.pdf.



кроме того...

«Единая Россия» хочет отрегулировать цены в аптеках

Соответствующий законопроект разработали депутаты фракции «ЕР» в Государственной думе. Первый заместитель руководителя фракции Андрей Исаев считает недостаточным регулирование работы аптек в части ценообразования. Будут введены такие понятия, как аптечная сеть, некоммерческие аптечные организации и ассоциации, передвижной аптечный пункт, полная и неполная лицензия на аптечную деятельность. Разработка поправок проходит с участием Федеральной антимонопольной службы, Министерства здравоохранения, Министерства

промышленности и торговли. По мнению парламентария, регулирование аптечных ассоциаций, которые по своей организационно-правовой форме являются ООО, позволит избежать картельного сговора.

В партии считают, что принятие этого закона позволит ограничить рост цен в аптеках и монополизм в этой сфере. Эта законодательная инициатива была представлена после заявления президента России Владимира Путина о необходимости отменить лицензии у аптек, завышающих цены на средства индивидуальной защиты и противовирусные препараты, пользуясь тревожными настроениями граждан на почве распространения коронавируса.