

# **Обзор основных нововведений в новой версии Приложения №16 к правилам GMP – «Требования к подтверждению Уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью её выпуска»**

*Орлов Владимир Александрович – руководитель направления, отдел международного сотрудничества фармацевтических инспекторатов ФБУ «ГИЛС и НП», сертифицированный фасилитатор ВОЗ*

# Отечественная Нормативно- правовая база

Требования к **наличию** на предприятии Уполномоченного лица и его **ответственность** за выпуск серии лекарственного средства в обращение содержатся в ряде ключевых НПД Российской Федерации:

## **ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств»:**

**Глава 8. ПРОИЗВОДСТВО И МАРКИРОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, Статья 45.**  
**Производство лекарственных средств:**

*«При вводе лекарственных средств в гражданский оборот уполномоченное лицо производителя лекарственных средств осуществляет подтверждение соответствия лекарственных средств **требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики**».*

## **ПОСТАНОВЛЕНИЕ от 6 июля 2012 г. N 686 ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОЛОЖЕНИЯ О ЛИЦЕНЗИРОВАНИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:**

*Лицензионными требованиями, предъявляемыми к соискателю лицензии на осуществление деятельности по производству лекарственных средств (далее - лицензия), являются:*

*- ...г) наличие в соответствии со статьей 45 Федерального закона "Об обращении лекарственных средств" **уполномоченного лица** производителя лекарственных средств, которое при вводе лекарственных средств в гражданский оборот осуществляет **подтверждение соответствия лекарственных средств требованиям, установленным при их государственной регистрации, и гарантирует, что лекарственные средства произведены в соответствии с правилами производства и контроля качества лекарственных средств**...*

# Нормативно-правовая база ЕС

Требования наличию на производственной площадке Уполномоченного лица и его ответственность за выпуск серии лекарственных препаратов средства в обращение содержатся в статьях **48-52 Директивы ЕС № 2001/83/ЕС (DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL)**.

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)

Важно понимать что указанные требования на территории ЕС относятся исключительно к **лекарственным препаратам** (medicinal products), но не распространяются на производство и импорт **АФС!**

Правила надлежащей производственной практики дают разъяснения о функциях, полномочиях и обязанностях УЛ на производственных площадках. Основные соответствующие требования содержатся **в Главе № 2** «Персонал», а также в **Приложении № 16** к Правилам GMP.

Обе указанные части документа на территории ЕС распространяются **исключительно** на производство лекарственных препаратов. Для сравнения:

## **Приказ № 916 Минпромторга РФ:**

*472. (10.20) Реализация ФС и промежуточных продуктов третьим лицам допускается только после выдачи подразделением (подразделениями) качества разрешения на их выпуск и подтверждения соответствия серии **уполномоченным лицом**.*

## **GMP EU:**

*10.20: APIs and intermediates should only be released for distribution to third parties after they have been released **by the quality unit(s)**...*

## Приложение № 16 к правилам GMP: основные сведения

Предыдущая версия Приложения № 16 к Правилам GMP ЕС была опубликована в середине **2001** года и вступила в действие в январе **2002** года.

На текущий момент в составе Приказа № 916 GMP РФ содержится перевод именно **этой версии документа**.

**Аналогичная ситуация** обстоит и с действующей версией GMP ЕАЭС.

В 2015 г. «европейская» версия Приложения № 16 подверглась пересмотру, обновлённая версия документа **вступила в силу в апреле 2016 г.**

**В 2018 г. со стороны ФБУ «ГИЛС и НП»** была инициирована работа по приведению Приложения №16 Правил GMP ЕАЭС в соответствие с европейской версией документа.

*На текущий момент проработанная переведённая версия документа проходит **обсуждение в рамках рабочих групп ЕАЭС** по лекарственным средствам. Ожидается, что пересмотренный документ будет принят и опубликован в окончательном виде **до конца 2019 г.***

*Следует отметить, что в рамках обсуждения документа между экспертами рабочих групп возникли определённые сложности ввиду того, что «прямой» перевод документа не может быть полностью имплементирован в нормативную базу ЕАЭС, т.к. в оригинальной версии содержится достаточно много **«специфики»** регуляторики ЕС.*

# Новая версия Приложение № 16 к правилам GMP

Ключевыми «триггерами» для пересмотра текста Приложения №16 явились следующие факторы:

- *Глобализация системы производства, поставок и дистрибьюции ЛС и связанное с этим изменение стратегий контроля;*
- *Интенсификация мер по предотвращению обращения фальсифицированных ЛС;*
- *Пересмотр некоторых «связанных» документов и руководств, в частности, **ICH Q8, Q9 и Q10;***
- *Усиление «роли» держателя РУ на ЛП (МАН) в обеспечении соответствия производства ЛП требованиям GMP.*

Рассмотрим некоторые ключевые изменения в содержании обновлённой версии Приложения №16 на примере проекта перевода указанного документа для GMP ЕАЭС -

**РЕШЕНИЕ СОВЕТА ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ от 3 ноября 2016 года N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»**

# Новая версия Приложение № 16

## – ключевые изменения

### Раздел 2 «Принцип»

2.1. *Исключительная ответственность за рабочие характеристики лекарственного средства в течение его срока годности, его безопасность, качество и эффективность лежит на держателе регистрационного удостоверения.*

#### 2.3. Процесс выпуска серии состоит из:

2.3.1. *Проверки процессов производства и тестирования серии в соответствии с утверждёнными процедурами по выпуску.*

2.3.2. *Сертификации* серии готового продукта, осуществляемой уполномоченным лицом, которое подтверждает соответствие серии требованиям Правил, а также требованиям регистрационного досье.

2.3.3. *Присвоения статуса «Выпущено»* готовой серии продукции, принимая во внимание **сертификацию**, осуществлённую уполномоченным лицом. Если данное присвоение статуса осуществляется **на площадке, отличной от той**, на которой осуществляется **сертификация**, то в таком случае должно быть в наличии соответствующее **соглашение между указанными площадками**.

# Новая версия Приложение № 16

## – ключевые изменения

### Раздел 3. Процесс сертификации

3.1. Каждая серия готовой продукции должна **сертифицироваться** уполномоченным лицом в пределах Европейской экономической зоны (ЕЭЗ) перед её выпуском в обращение или в поставку в ЕЭЗ или на экспорт. Сертификация может осуществляться **исключительно уполномоченным лицом производителя/импортёра, указанным в производственной лицензии.**

3.2. Любое уполномоченное лицо, принимающее участие в процессе **сертификации** или **подтверждения серии**, должно иметь подробные **знания** об этапах, в отношении которых оно несёт ответственность. Уполномоченные лица должны быть способны **подтвердить продолжающееся обучение** по типу продукта, процессам производства, техническим достижениям и изменениям в области Правил.

3.4.1. Если площадка осуществляет **частичные операции** по производству серии, уполномоченное лицо такой площадки должно, по меньшей мере, подтвердить, что все операции, выполненные площадкой, были выполнены в соответствии с Правилами и условиями **письменного соглашения..** ... Если уполномоченное лицо несёт ответственность за **подтверждение соответствия таких операций регистрационному досье**, ожидается, что уполномоченное лицо **имеет доступ к необходимым деталям регистрационного досье.**

3.4.3. **Разделение обязанностей** между уполномоченными лицами касательно соответствия серии готовой серии требованиям Правил, регистрационного досье или иным правовым требованиям, должно быть определено **в соответствующем соглашении между всеми задействованными сторонами.**

# Новая версия Приложение № 16

## – ключевые изменения

### Раздел 3. Процесс сертификации

3.5.3. *Условия хранения и транспортировки серии продукции и образцов, если они транспортируются по отдельности, должны приниматься во внимание уполномоченным лицом при осуществлении сертификации серии.*

3.5.5. *Отбор проб импортированного продукта должен давать представительный образец серии. Образцы могут быть отобраны как после прибытия серии на территорию ЕАЭС, так и на площадке производителя в соответствии с технически обоснованным подходом, документированном в системе управления качества производителя. Распределение ответственности за отбор образцов должны быть определены в соответствующих соглашениях между участвующими сторонами. Образцы, отобранные за пределами ЕАЭС, должны транспортироваться в тех же условиях, что и серия продукции, которую они представляют.*

3.5.6. *Если отбор образцов производится на производственной площадке третьих стран, техническое обоснование этого должно учитывать принципы управления рисками. Данный подход должен быть документирован и включать в себе, как минимум, следующее:*

- 3.5.6.1. *аудит* производственной деятельности, включающей отбор проб на площадке третьей страны, ... для подтверждения того, что отобранные образцы **представительны** относительно импортируемой серии продукции.
- 3.5.6.2. *тщательное научное обоснование*, ...что отобранные в третьей стране образцы являются **репрезентативными** для серии продукции после её импорта.

# Новая версия Приложение № 16

## – ключевые изменения

### Раздел 3. Процесс сертификации

3.7.2. Вся цепь поставок **АФС** и **ЛП** вплоть до стадии сертификации **задокументирована** и **доступна уполномоченному лицу**. Цепь поставок должна включать сведения о предприятиях – производителях исходного сырья, упаковочных материалов для лекарственного препарата и любых других исходных материалов, считающихся критическими на основании анализа рисков производственного процесса.

3.7.3. Проведены **аудиты** всех предприятий, вовлеченных в процесс **производства и тестирования лекарственного препарата** и в процесс **производства АФС**. Отчеты о проведенных аудитах **доступны уполномоченному лицу**, осуществляющему сертификацию.

3.7.7. АФС, используемые в производстве готового продукта, были **произведены** в соответствии с требованиями **Правил** и (при необходимости) были **ввезены** или **распространены** в соответствии с требованиями **надлежащей дистрибьюторской практики (GDP)**.

3.7.9. **Вспомогательные вещества**, используемые в производстве готового продукта, были **произведены** согласно требованиям **Правил**, указанным в **Статье 46(f) Директивы 2001/83/ЕС**.

# Новая версия Приложение № 16

## – ключевые изменения

### Раздел 4: Опора на оценку соответствия Правилам, проведенную третьими сторонами (например, аудиты).

**Принцип:** В некоторых случаях уполномоченное лицо на основании **аудитов**, проведённых третьими лицами, будет **полагаться** на надлежащее функционирование системы менеджмента качества **тех площадок**, которые вовлечены в процесс **производства продукции**.

4.1. *Полагаться на оценку третьими сторонами (например, аудиты) следует в соответствии с требованиями **Главы 7** Правил для того, чтобы должным образом определить, согласования и контролировать деятельность, передаваемую на аутсорсинг.*

4.2. *Особый акцент должен делаться на утверждении **отчётов по аудитам**:*

4.2.3. *В случае осуществления **деятельности по аутсорсингу** необходимо проверить соответствие **регистрационному досье**.*

4.2.4. *Уполномоченное лицо должно гарантировать, что была выполнена **заключительная письменная оценка и утверждение отчёта по результатам аудита** третьей стороной. Уполномоченное лицо должно иметь **доступ** ко всей документации, которая **способствует проверке результатов аудита и поддерживает уверенность** в деятельности, переданной на аутсорсинг.*

# Новая версия Приложение № 16

## – ключевые изменения

### Раздел 5: Работа с незапланированными отклонениями

5.1. Если АФС, вспомогательные вещества и готовая продукция **соответствуют** зарегистрированным спецификациям, уполномоченное лицо может рассмотреть вопрос подтверждения соответствия/сертификации серии при наличии **незапланированных или неожиданных отклонений** в процессе производства или контроля качества от деталей, указанных в регистрационном досье и/или требованиях Правил. Отклонение должно быть тщательно расследовано, и **корневая причина** исправлена.

5.2. **Влияние** отклонения должно быть оценено в соответствии с процессом управления рисками с использованием соответствующего подхода, как указано в **ICH Q9**. Процесс управления рисками должен включать следующее:

5.2.1. Оценку потенциального **воздействия отклонения** на **качество, эффективность или безопасность** рассматриваемой(-ых) серии(-й) и заключение о том, что влияние незначительно;

5.2.2. Рассмотрение необходимости **включения** задействованной(-ых) серии(-й) в программу последующего изучения **стабильности**;...

Если в процесс подтверждения соответствия серий **вовлечены несколько УЛ**, «последнее» из них, выполняющее сертификацию серии, должно иметь полную информацию **о всех соответствующих отклонениях**.

***СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!***

**E-mail: [Orlov@gilsinp.ru](mailto:Orlov@gilsinp.ru)**