

УДК 614.2

Г.Н. Гильдеева

д-р фармацевт. наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

В.И. Юрков

канд. биол. наук, медицинский советник ООО «МДА»

G.N. Gildeeva

PhD, DSci, Associate Prof., Medicinal Production Management and Distribution, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

V.I. Yurkov

PhD, LLC "Medical Development Agency", Medical Advisor

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ GMP-ИНСПЕКЦИЙ В РОССИИ SOME ASPECTS OF CONDUCTING GMP INSPECTIONS IN RUSSIA

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гильдеева Гелия Нязыфовна, д-р фармацевт. наук, доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Малая Трубецкая, д. 8, стр. 1
Тел.: +7 (495) 748-87-77
E-mail: gilgeln@gmail.com
Статья поступила в редакцию: 27.10.2017
Статья принята к печати: 15.02.2018

CONTACT INFORMATION

Gildeeva Gelia, PhD, DSci, Associate Prof., Medicinal Production Management and Distribution, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: 8–1, Malaya Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia
Tel.: 7 (495) 748-87-77
E-mail: gilgeln@gmail.com
Article received: October 27, 2017
Article approved for publication: February 15, 2018

Аннотация

Развитие фармацевтической индустрии в России требует общих подходов к стандартизации процесса производства лекарственных средств. Для достижения поставленных задач в 2015–2016 гг. в России был одобрен целый ряд соответствующих нормативных актов, направленный на гармонизацию правил Надлежащей производственной практики (GMP), в частности, в сфере инспектирования.

Ключевые слова: GMP-инспекция, ЕАЭС.

Abstract

Development of pharmaceutical industry in Russia requires a common approach to the standardization of manufacturing process for drug products. To achieve this goal a package of relevant legal acts was approved in Russia in 2015–2016, aimed at harmonizing the rules of Good Manufacturing Practices — GMP, in particular in the field of inspection.

Keywords: GMP, inspection, EEU.

ВВЕДЕНИЕ

В 2013 году мировая фармацевтическая промышленность отметила важный юбилей — 50-летие появления первых правил GMP (Good Manufacturing Practice). В лексикон участников российского фармацевтического рынка эта аббревиатура вошла так же прочно, как и ее русскоязычный перевод — Надлежащая производственная практика. В 2016 г. в Министерство промышленности и торговли Российской Федерации поступило 620 заявок на проведение инспекций по площадкам. Из них в Федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих лабораторных практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») было передано 465, по ко-

торым провели 188 проверок. За первые семь месяцев 2017 г. количество заявок, направленных в инспекторат, составило 320, а инспекций было проведено уже 286 [1].

В России первая попытка гармонизации с Европейскими правилами GMP была предпринята в 2004 г. введением ГОСТ Р 52249-2004. В п. 4 Предисловия к этому документу говорилось, что «настоящий Стандарт идентичен Правилам производства лекарственных средств Европейского Союза (EC Guide Good Manufacturing Practice for Medical Products)». Но имевшаяся на тот период в России нормативно-правовая база не позволяла ввести проведение GMP-инспектирования в разряд обязательных действий при регистрации лекарственных средств.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВАЯ БАЗА И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА РОССИЙСКОГО ИНСПЕКТОРАТА

В период с 2010 по 2016 г. принимается пакет обновленных регуляторных актов:

- Административный регламент Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (далее Минпромторг), утвержденный Приказом Минпромторга от 26.05.2016 № 1714 [2];
- Приказ Минпромторга от 04.02.2016 № 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя... лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики» [3];
- Приказ Минпромторга от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (с изменениями от 18.12.2015) [4];
- Постановление Правительства РФ № 1314 от 03.12.2015 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям Правил надлежащей производственной практики» [5];
- Приказ Минпромторга от 11.01.2016 № 9 «Об утверждении методики определения размера платы за оказание услуги по инспектированию GMP» [6].

Государственным органом, уполномоченным на предоставление государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики является Министерство промышленности и торговли Российской Федерации.

Учреждением, уполномоченным на проведение инспектирования отечественного или иностранного производителя лекарственных средств, является ФБУ «ГИЛС и НП». Сегодня численный состав инспектората составляет 42 сотрудника. Все российские GMP-инспекторы — это высококвалифицированные специалисты с опытом работы в фармацевтической отрасли 5–10 лет, прошедшие специальную профессиональную подготовку в колледже «Фармаком» в Дании. Помимо теоретического изучения международных принципов и правил GMP, все инспекторы принимали непосредственное участие в проведении GMP-инспекций совместно с международными инспекторами и самостоятельно. Все специалисты имеют диплом государственного образца о профессиональной переподготовке в области теории и практики GMP-инспектирования, а также международные сертификаты Всемирной организации здравоохранения, подтверждающие право выполнять функции инспектора

В Российской Федерации принят Кодекс инспектора, направленный на предупреждение ситуаций, которые могли бы вызвать сомнение в объективном исполнении инспектором своих должностных обязанностей или нанести ущерб их репутации или авторитету инспектора. Инспектор обязан соблюдать нормы этики и делового поведения, законы РФ, международные нормы и правила.

КАК ПОЛУЧИТЬ ЗАКЛЮЧЕНИЕ О СООТВЕТСТВИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ТРЕБОВАНИЯМ GMP В РОССИИ?

Для получения заключения заявитель (иностранный производитель или уполномоченное им юридическое или физическое лицо, зарегистрированное в России) подает в Минпромторг следующие документы:

1. Заявление (форма 1) [7]. Указанная в заявлении информация должна соответствовать наименованию и адресам, указанным в других документах (производственная лицензия, сертификат GMP, выданный уполномоченным органом страны-производителя, основное досье производственной площадки и т. п.).
2. Доверенность на право представителя иностранного производителя представлять его интересы в Минпромторге (оригинал с нотариально заверенным переводом или нотариально заверенная копия). Доверенность может быть выдана с правом передоверия. Подлинность подписей в доверенности, оформленной от имени иностранного производителя, удостоверяется апостилированием или консульской легализацией. *NB! При оформлении передоверия доверенность, оформленная на сотрудника представительства иностранного производителя, содержащая подпись лица, выдавшего доверенность (руководителя), и подпись сотрудника, на которого доверенность оформлена (доверенное лицо), заверяется нотариально.*
3. Копия основного досье производственной площадки.
4. Сведения о выявленных несоответствиях качества лекарственных средств установленным требованиям, в том числе об отзыве лекарственных средств из гражданского оборота за период не менее 2 лет до подачи заявления (форма 2) [7].
5. Перечень лекарственных средств, производимых на производственной площадке производителя (иностранного производителя), в отношении которого производится инспектирование (форма 3) [7].
6. Копия производственной лицензии, выданной уполномоченным органом страны-про-

изготовителя, или документа, на основании которого иностранный производитель осуществляет деятельность по производству лекарственных средств (с нотариально заверенным переводом на русский язык).

7. Письмо о согласии иностранного производителя на проведение инспектирования (форма 4) [7]. Письмо должно быть написано на языке иностранного производителя и заверено в установленном порядке. Перевод письма может быть заверен печатью и подписью официального представителя иностранного производителя.
8. Подтверждение оплаты государственной пошлины за выдачу заключения о соответствии иностранного производителя требованиям GMP в размере 7500 руб.

Все документы предоставляются на русском языке, на бумажном и электронном носителе (CD-диск). Документы объемом более 2 страниц прошиваются и скрепляются печатью и подписью заявителя / официального представителя иностранного производителя. На каждую заявляемую производственную площадку собирается отдельный пакет документов.

Сроки рассмотрения заявления и проведения инспекции

В течение 10 рабочих дней после получения пакета документов эксперты Департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности Минпромторга проверяют комплектность и правильность представленных документов.

При необходимости эксперт может направить заявителю запрос об уточнении сведений и документов, на который необходимо ответить в течение 20 рабочих дней. В случае непредоставления требуемых документов в этот срок Минпромторг принимает решение об отказе в направлении производителя на GMP-инспектирование.

Если комплект документов соответствует требованиям, Минпромторг направляет документы в ФБУ «ГИЛС и НП» для следующего этапа — инспектирования.

В течение 20 рабочих дней с момента принятия решения о проведении инспектирования ФБУ «ГИЛС и НП» согласовывает с производителем даты проведения инспекции и вносит производственную площадку в график инспектирования, который публикуется в календаре запланированных GMP-инспекций. Далее заявитель заключает договор с ФБУ «ГИЛС и НП» и оплачивает расходы на инспектирование в течение 20 рабочих дней с момента подписания договора.

Инспектирование должно быть проведено в срок, не превышающий 160 рабочих дней со дня принятия Минпромторгом решения об инспектировании. Ин-

спекция не должна продолжаться более 10 рабочих дней. После проведения инспектирования в течение не более 30 календарных дней составляется инспекционный отчет, который затем в течение 3 рабочих дней направляется заявителю и в Минпромторг.

В течение 10 рабочих дней со дня подписания инспекционного отчета или его поступления от ФБУ «ГИЛС и НП» Минпромторг выдает заключение о соответствии (или несоответствии) зарубежного производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики.

Срок действия российского сертификата GMP — 3 года с даты окончания инспектирования.

Стоимость проведения инспекции

После согласования сроков проведения инспекции и подписания договора с ФБУ «ГИЛС и НП» заявитель в течение 20 рабочих дней должен оплатить инспектирование производственной площадки. Расчет стоимости инспектирования производится ФБУ «ГИЛС и НП» после принятия решения о проведении инспектирования Минпромторгом на основании Приказа Минпромторга от 11.01.2016 № 9.

Стоимость инспектирования зависит от объема необходимых работ, программы инспекции, количества инспектируемых объектов (склад, лаборатория отдела контроля качества, одна или несколько производственных линий и т. п.), количества привлекаемых инспекторов (2 или 3), экономически обоснованных материальных и трудовых затрат, накладных расходов экспертов, расходов косвенных и т. д. и может достигать до 2,8 млн рублей.

Рекомендации производителю при проведении инспекции

- При проведении инспектирования следует избегать ситуаций, которые могут скомпрометировать инспекторов или сотрудников производственной площадки.
- Производитель может организовывать мероприятия только в рамках вежливого гостеприимства, например, предложить обзорную экскурсию по городу или посещение исторической достопримечательности.
- Возможна организация обедов и/или кофе-брейков (желательно, не на территории производственной площадки, а в близлежащем кафе со стандартным бизнес-ланчем или недорогими блюдами национальной кухни).
- Производитель не принимает участия в размещении и транспортном обслуживании инспекторов.
- Не следует предлагать инспекторам или принимать от инспекторов ничего ценного, вклю-

чая сувенирную продукцию с указанием логотипа производителя или его продукции.

- Производитель не несет дополнительных расходов, кроме официальной оплаты стоимости инспектирования, произведенной на основании договора с ФБУ «ГИЛС и НП».

АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ОШИБОК ПРИ ИНСПЕКТИРОВАНИИ

Инспектирование иностранных производителей российским инспекторатом началось в апреле 2016 г. (по первым заявкам, поступившим в Минпромторг в декабре 2015 г.). И несмотря на 25-летний опыт применения стандартов GMP в Европе, российские инспекторы выявляют большое количество нарушений на иностранных предприятиях, при этом часть нарушений относится к категории критических и существенных. Всего по результатам инспектирования зарубежных производственных площадок в 2016 г. было выявлено 1801 нарушение, из которых 126 (7 %) были классифицированы как критические, 770 (43 %) как существенные и 905 (50 %) как несущественные [1].

Замечания касаются в основном несоответствия производства регистрационным документам. Например:

- в регистрационном досье указано, что площадка производит препарат по полному циклу, а в ходе инспекции обнаруживается: там препарат только упаковывается, а все основные стадии проходят не только на другом заводе, но даже в другой стране;
- производитель внес изменения в состав (спецификацию, методы анализа, способ производства препарата и т. п.), а в России эти изменения в регистрационные документы внесены не были;
- в нормативной документации (НД), зарегистрированной в России, указано, что испытание проводится по методике Российской фармакопеи, а в ходе инспекции обнаруживается, что производитель выполняет этот анализ в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи (или Фармакопеи США и т. п.);
- в регистрационном досье указан один производитель активной субстанции, а в производстве используется субстанция другого производителя;
- в случае сотрудничества производителя с третьей стороной / контрактором (например, складом готовой продукции или микробиологической лабораторией) отсутствует соответствующая документация;
- в работе используются стандартные операционные процедуры с истекшим сроком действия.

Чтобы свести к минимуму риски отказа в получении российского GMP, перед инспектированием многие производители проводят предаудит с приглашением независимого GMP-специалиста и проводят аналитическую документацию на препараты, производимые для российского рынка, в соответствии с зарегистрированной в РФ НД. Эта процедура позволяет производителям экономить время и деньги. Ведь в случае получения отрицательного заключения уплаченные пошлины не возвращаются, и необходимо собирать весь пакет документов для подачи нового заявления.

Что делать, если получены критические замечания?

Если зарубежный производитель относится к инспекции серьезно и ответственно, при выявлении замечаний в ходе инспекции и в ходе подготовки отчета он имеет возможность представить план предупреждающе-корректирующих действий (CAPA), и если замечания могут быть устранены этими действиями, они снимаются. При этом если замечания касались документов, повторный выезд инспектора не потребуются (например, на момент инспекции производитель не смог предоставить какие-то документы или потребовалось внести изменения в регистрационное досье). А в случае возникновения технических замечаний (например, относительно системы водоподготовки или воздухоочистки) повторный выезд инспектора может потребоваться после устранения замечаний.

Все вышесказанное относится не только к производителям готовых лекарственных средств, но и к производителям фармацевтических субстанций. Если субстанция подается на экспертизу с целью включения в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации, ее производитель тоже должен пройти GMP-инспекцию. Если же субстанция входит в состав лекарственного препарата, ее качество является зоной ответственности производителя лекарственного препарата.

ПЕРСПЕКТИВЫ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА

В настоящее время Евразийский экономический союз (ЕАЭС) объединяет пять государств-членов: Армению, Белоруссию, Казахстан, Киргизию и Россию. Решением Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) № 77 от 03.11.2016 были утверждены Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС. Документ состоит из 3 частей: часть I посвящена принципам производства лекарственных препаратов, часть II — активным фармацевтическим субстанциям, часть III содержит разъяснения к тре-

бованиям уполномоченных органов государств-членов, связанные с правилами надлежащего производства лекарственных средств.

Этот документ со временем должен заменить национальные правила GMP, действующие в каждом государстве-члене ЕАЭС. До окончания переходного периода (конец 2021 г.) в государствах — членах ЕАЭС будут действовать две версии GMP: одна на союзном уровне, другая — на национальном. Но в случае регистрации препарата на территории ЕАЭС по децентрализованной процедуре (т. е. при одновременной подаче досье в нескольких странах), каждая производственная площадка должна будет подтвердить свое соответствие правилам именно GMP ЕАЭС. Также 03.11.2016 Решением № 83 Европейской экономической комиссии утвердили Правила проведения фармацевтических инспекций [8].

При этом на уровне государств-членов согласовано решение о взаимном признании результатов фармацевтических инспекций, проведенных уполномоченными органами государств — членов ЕАЭС, и полное непризнание результатов инспекций уполномоченных органов из третьих стран, включая ЕС, США, Японию и др. Это решение основано на том, что указанные страны также не признают результаты инспекций, проводимых государствами — членами ЕАЭС.

Начало практического применения Решений № 77 и № 83 и проведения фармацевтических инспекций согласно требованиям GMP ЕАЭС планируется сразу же после утверждения соответствующего Административного регламента в сентябре 2017 г. [8, 9].

В период с 2022 и до конца 2025 г. постепенно будут отменены все национальные правила и стандарты, за исключением тех, которые регулируют вопросы пост-регистрационного обращения лекарственных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

24 марта 2017 г. состоялось итоговое заседание коллегии Минпромторга «Об основных результатах деятельности Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в 2016 году и целях и задачах на 2017 год». Открыл мероприятие Председатель Правительства Российской Федерации Дмитрий Медведев.

В своем выступлении премьер-министр отметил необходимость дальнейшего развития отечественного фармацевтического производства «...как дженериков, так и современных, инновационных препаратов». Уже сейчас доля российских производителей основных жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов составляет около 77 %.

По словам министра здравоохранения России Вероники Скворцовой, «...в последние годы достигнуты успехи в политике импортозамещения в этой сфере, Россия стала существенно менее зависима от иностранного рынка. К примеру, за прошедший период, с 2008 года, появились собственные препараты биоаналогического типа, включая таргетные молекулярные препараты, связанные с персонифицированной медициной, а также генно-терапевтические препараты, не говоря уже о биоаналогах в большом количестве и моноклональных телах».

Действующая в России Федеральная целевая программа развития фармацевтической отрасли («Фарма-2020») также предполагает увеличение доли российских производителей жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов до 90 % к 2020 г. Несмотря на известные экономические трудности, российский рынок лекарств растет и по результатам 2016 г. составил \$14,7 млрд. А общий объем фармацевтического рынка стран ЕАЭС в прошлом году составил \$17,2 млрд. И по мере развития процедуры взаимного признания регистрации лекарственных препаратов ожидается, что рынок ЕАЭС будет расти более быстрыми темпами.

В этих условиях скорейшее получение российского GMP становится для фармацевтических компаний необходимым условием успешной работы в России и странах ЕАЭС. Чем раньше производитель получит положительное заключение российского инспектората, тем больше у него шансов не только сохранить, но и увеличить долю своего присутствия на этом рынке.

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. URL: http://gilsinp.ru/?wpfb_dl=114.
2. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 26 мая 2016 г. № 1714 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики». [The Order of Ministry of Industry and Commerce Trade of the RF dated 26.05.2016 No. 1714 "On approval of the Administrative Regulations of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation for the provision of a public service for issuing opinions on the compliance of manufacturers of medicinal products for medical application with the requirements of the Rules of Good Manufacturing Practice". (In Russian)]
3. Приказ Минпромторга от 04.02.2016 № 261 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответ-

ствии производителя... лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики».

[The Order of Ministry of Industry and Trade of the RF dated 04.02.2016 No. 261 "On approval of the application forms for issuing an opinion on the compliance of the manufacturer... of medicinal products for medical use with the requirements of the Rules of Good Manufacturing Practice". (In Russian)]

4. Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

[The Order of Ministry of Industry and Trade of the RF dated 14.06.2013 No 916 "On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice". (In Russian)]

5. Постановление Правительства РФ от 03.12.2015 № 1314 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики».

[The Government Decree No 1314 dated 3 December 2015 "On Determining Compliance of Drug Manufacturers with the Requirements of Good Manufacturing Practice". (In Russian)]

6. Приказ Минпромторга России № 9 от 11.01.2016 «Об утверждении методики определения размера платы за оказание услуги по инспектированию производителей лекарственных средств (для медицинского применения), производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации, на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики в целях выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств (для медицинского применения) требованиям Правил надлежащей производственной практики и предельного размера платы за оказание указанной услуги».

[Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation No 9 as of 11.01.2016 "On approval of the methodology for determining the amount of payment for the provision of services for the inspection of manufacturers of drugs (for medical use), all of which are manufactured outside the Russian Federation, for compliance with the requirements of the rules of good manufacturing practice for the issuance of conclusions on compliance of the manufacturer of drugs (for medical use) with the requirements of the rules of good manufacturing practice, and for limiting the amount of payment for the provision of such services" (in Russian).]

7. URL: http://gilsinp.ru/?page_id=223.
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 83 от 03.11.2016 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций».

[Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission as of November 3, 2016 No. 83 "On approval of Rules of conducting pharmaceutical inspections" (in Russian).]

9. Решение коллегии Евразийской экономической комиссии № 77 от 14.07.2015 «Об утверждении перечня продукции, в отношении которой подача таможенной декларации сопровождается представлением документов об оценке соответствия требованиям технического регламента Таможенного союза "О безопасности колесных транспортных средств" (ТР ТС 018/2011)».

[Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission as of July 14, 2015 No. 77 "On approval of the List of products, concerning which the submission of the customs declaration is followed by the submission of the document on assessment of conformity to the requirements of the technical regulations of the Customs Union 'On the safety of wheeled vehicles' (TR CU 018/2011)" (in Russian).]