

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-164-170>
УДК 615.01; 658.562



Обзорная статья/Review article

Обязанности держателей регистрационных удостоверений в части соблюдения правил GMP (обзор)

А. П. Мешковский¹, Н. В. Пятигорская¹, Ж. И. Аладышева¹, В. В. Береговых¹,
А. М. Пятигорский¹, Н. С. Николенко^{1*}, М. М. Маршалова¹, В. В. Беляев¹

1 – ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Николенко Наталья Сергеевна. E-mail: ivashechckova@yandex.ru

ORCID: А. П. Мешковский – <http://orcid.org/0000-0002-6016-3237>; Н. В. Пятигорская – <http://orcid.org/0000-0003-4901-4625>; Ж. И. Аладышева – <http://orcid.org/0000-0002-2441-3542>; В. В. Береговых – <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>; А. М. Пятигорский – <https://orcid.org/0000-0001-6671-5832>; Н. С. Николенко – <http://orcid.org/0000-0001-5567-8570>; М. М. Маршалова – <https://orcid.org/0000-0002-5281-7771>; В. В. Беляев – <http://orcid.org/0000-0002-3011-9390>.

Статья поступила: 21.07.2020. Статья принята в печать: 29.09.2020. Статья опубликована: 24.11.2020

Резюме

Введение. В статье рассматривается проблема разделения обязанностей и ответственности между держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) и держателями лицензий на производство (производителями) в сфере обеспечения качества лекарственных средств. Необходимость разделять функции и сферы ответственности, касающиеся производителей и ДРУ, возникает в ситуации работы по контрактам или в соответствии с соглашениями по качеству.

Текст. В руководствах фармацевтического сектора Евросоюза (ЕС) указания относительно обязанностей ДРУ в отношении правил GMP разбросаны по различным главам Руководства по GMP и приложениям к нему. Кроме того, отдельные положения по данной теме содержатся в директивах ЕС. С учётом этого в январе 2020 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) выпустило проект документа «Соображения о правилах GMP и держателях регистрационных удостоверений». Цель проекта – объединить многочисленные указания на этот счёт и в ряде случаев снабдить их пояснениями практического характера. Важнейшие обязанности ДРУ в этой части касаются содействия соблюдению правил GMP путём установления двухстороннего обмена информацией между национальными регуляторными органами, руководством производственных площадок, уполномоченными лицами, осуществляющими выпуск продукции в оборот, и другими заинтересованными сторонами. В рамках этой функции ДРУ предоставляет информацию регуляторным органам и производственным площадкам, как правило, через уполномоченных лиц, а также собирает и обобщает данные о качестве продукции, полученные из разных источников в сфере производства и в цепочке распределения.

Заключение. В отношении правил GMP ЕАЭС можно сделать вывод, что на фоне активного обновления европейских отраслевых требований отставание ряда разделов этого документа становится всё более очевидным. Представляется необходимым активизировать работу по текущему пересмотру правил GMP ЕАЭС. В отношении специфических функций ДРУ, связанных с обеспечением качества фармацевтической продукции, предлагается на базе опубликованного проекта методического документа Евросоюза подготовить разъяснения на эту тему, которые дополняли бы правила GMP ЕАЭС.

Ключевые слова: надлежащая производственная практика, правила GMP, лекарственные средства, фармацевтическая промышленность.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени принимали участие в подборе и анализе материалов, обсуждении результатов и написании текста статьи. А. П. Мешковский, Н. В. Пятигорская, Ж. И. Аладышева и В. В. Береговых осуществили написание текста рукописи.

Для цитирования: Мешковский А. П., Пятигорская Н. В., Аладышева Ж. И., Береговых В. В., Пятигорский А. М., Николенко Н. С., Маршалова М. М., Беляев В. В. Обязанности держателей регистрационных удостоверений в части соблюдения правил GMP. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020;9(4):15–20. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-164-170>

Responsibilities of the Marketing Authorisation Holders in Respect of GMP Compliance (Review)

Andrei P. Meshkovskiy¹, Natalia V. Pyatigorskaya¹, Zhanna I. Aladysheva¹, Valery V. Beregovykh¹,
Alexander M. Pyatigorskiy¹, Natalia S. Nikolenko^{1*}, Marina M. Marshalova¹, Vasilii V. Belyaev¹

1 – I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Natalia S. Nikolenko. E-mail: ivashechckova@yandex.ru

ORCID: Andrei P. Meshkovskiy – <http://orcid.org/0000-0002-6016-3237>; Natalia V. Pyatigorskaya – <http://orcid.org/0000-0003-4901-4625>; Zhanna I. Aladysheva – <http://orcid.org/0000-0002-2441-3542>; Valery V. Beregovykh – <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>; Alexander M. Pyatigorskiy – <https://orcid.org/0000-0001-6671-5832>; Natalia S. Nikolenko – <http://orcid.org/0000-0001-5567-8570>; Marina M. Marshalova – <https://orcid.org/0000-0002-5281-7771>; Vasilii V. Belyaev – <http://orcid.org/0000-0002-3011-9390>.

Received: 21.07.2020. Revised: 29.09.2020. Published: 24.11.2020

Abstract

Introduction. The article is focused on differences in quality assurance-related obligations and responsibilities between Marketing Authorisation Holders (MAHs) and manufacturing authorisation holder (manufacturers) in pharmaceutical industry. In case of outsourcing and technical agreements there is a need to differentiate responsibilities related to quality assurance between the above mentioned categories.

Text. The guidelines for the pharmaceutical sector of the European Union (EU) provide guidance on the responsibilities of the MAHs in relation to the GMP rules, which are scattered throughout the various chapters of the GMP and its appendices. In addition, certain provisions on this topic are contained in the EU directives. With this in mind the European Medicines Agency (EMA) issued in January 2020 a draft Reflection paper on Good

© Мешковский А. П., Пятигорская Н. В., Аладышева Ж. И., Береговых В. В., Пятигорский А. М., Николенко Н. С., Маршалова М. М., Беляев В. В., 2020
© Meshkovskiy A. P., Pyatigorskaya N. V., Aladysheva Zh. I., Beregovykh V. V., Pyatigorskiy A. M., Nikolenko N. S., Marshalova M. M., Belyaev V. V., 2020

manufacturing practice and Marketing Authorisation Holders. The draft clarifies that while certain activities of an MAH may be delegated to the manufacturer, MAH retains ultimate responsibility for the performance of a medicinal product, its safety, quality and efficacy. The important obligation of MAH in this context is to facilitate GMP compliance by establishing a robust two-way communication system with national competent authorities, manufacturing sites, Qualified Persons (QPs) certifying batches before release, and other interested parties. The MAH ought to communicate to manufacturing personnel, normally through QPs, production processes and related quality control procedures, including subsequent variations, described in registration dossiers.

Conclusion. A general one conclusion: in view of rapid developments in the EU GMP Guide, the Eurasian Economic Union GMP requirements ought to be updated. In respect of specific responsibilities of MAH pertaining to GMP compliance the EMA draft Reflection paper merits attention as a guidance regarding separation of obligations and responsibilities between MAH and personnel of manufacturing sights.

Keywords: good manufacturing practice, GMP rules, medicines, drug industry.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. All authors equally participated in the selection and analysis of materials, discussion of the results and writing the text. Andrei P. Meshkovskiy, Natalia V. Pyatigorskaya, Zhanna I. Aladysheva and Valery V. Beregovykh – writing the text of the article.

For citation: Meshkovskiy A. P., Pyatigorskaya N. V., Aladysheva Zh. I., Beregovykh V. V., Pyatigorskii A. M., Nikolenko N. S., Marshalova M. M., Belyaev V. V. Responsibilities of the marketing authorisation holders in respect of GMP compliance. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* = *Drug development & registration*. 2020;9(4):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-4-164-170>

ВВЕДЕНИЕ

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 19 марта 2019 г. № 10 «Об актуализированном Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» дает определение «держателю регистрационного удостоверения» (ДРУ), в соответствии с которым – это юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение на лекарственный препарат и которое несет ответственность за безопасность, эффективность и качество лекарственного препарата.

В фармацевтической отрасли Евросоюза (ЕС) отмечается тенденция разделения ответственности между держателями регистрационных удостоверений (ДРУ) и держателями лицензий на производство (производителями) в сфере обеспечения качества лекарственных средств.

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» держатель или владелец регистрационного удостоверения лекарственного препарата – это разработчик лекарственного средства, производитель лекарственных средств или иное юридическое лицо, обладающее правом владения регистрационным удостоверением, которые несут ответственность за качество, эффективность и безопасность лекарственного препарата [1].

В Руководстве по надлежащей производственной практике Евросоюза [2], в главе 1 в разделе «Принцип», выделена ответственность держателя лицензии на производство лекарственных средств (производителя) и уполномоченных лиц за функционирование фармацевтической системы качества. Упоминаний о держателях регистрационных удостоверений (ДРУ) в этом

разделе Руководства нет. Аналогичная ситуация и в Правилах GMP ЕАЭС [3]. Вместе с тем в фармацевтической отрасли Евросоюза отмечается тенденция разделения ответственности между ДРУ и производителями в сфере обеспечения качества продукции.

Следует уточнить, что в Евросоюзе в соответствующих случаях используется термин «лицензия на производство и импорт» (Marketing and Importation Authorisation – MIA). Это связано с тем, что выпускающий анализ образцов и сертификация серий уполномоченным лицом считаются этапами производства. В соответствии с союзным законодательством эти операции в отношении импортируемых лекарственных препаратов осуществляются после перемещения их через таможенную границу. Таким образом, процедура импорта оказывается встроенной в производственный процесс и рассматривается как его часть.

В этой связи следует обратить внимание на формулировку пересмотренного в 2015 г. Приложения № 16 к Руководству по GMP Евросоюза о роли и функциях уполномоченных лиц. В разделе 2 «Принцип», п. 2.1 указано, что в конечном итоге ответственность за функциональные *характеристики* лекарственного препарата в течение его жизненного цикла: его безопасность, эффективность и качество лежит на ДРУ. Персонал производственной площадки, в первую очередь уполномоченное лицо, отвечает за выпуск однородной продукции, каждая серия которой полностью соответствует правилам GMP и всем положениям регистрационного досье в части свойств и условий производства. Опубликованный в марте 2020 г. проект нового приложения № 21 к Руководству по GMP ЕС «Импорт лекарственных препаратов» подтверждает это положение: «для препаратов, разрешённых в Евросоюзе общую ответственность за размещение на рынке несёт держатель регистрационного удостоверения (ДРУ)» [4].

Необходимость различать функции и сферы ответственности, касающиеся производителей и ДРУ возникает в ситуации работы по контрактам или наличия соглашений по качеству. Важнейшие обязанности ДРУ в этой части касаются содействия соблюдению правил GMP путём установления двухстороннего обмена информацией между национальными регуляторными органами, производственными площадками, уполномоченными лицами и другими заинтересованными сторонами. В рамках этой функции ДРУ предоставляет информацию регуляторным органам и производственным площадкам, как правило, через уполномоченных лиц, а также собирает и обобщает данные о качестве продукции, полученные из разных источников в сфере производства и в цепочке распределения.

Деятельность ДРУ в этой сфере заслуживает рассмотрения в связи с её ролью в системе качества предприятия, в частности, в непрерывном совершенствовании условий производства. Указания на этот счёт были введены в Главу 1 правил GMP ЕС в 2013 г. в связи с их пересмотром в целях концептуальной и терминологической увязки с трёхсторонним руководством ICH Q10 по фармацевтической системе качества (ФСК) [5]. Согласно этому документу ФСК, соответствующая производству лекарственных препаратов, должна обеспечивать содействие непрерывному совершенствованию путём внедрения улучшений в сфере качества, отвечающих текущему уровню знаний о продуктах и процессах. Это положение имеет прямое отношение к ДРУ. Ниже рассматривается обязанность ДРУ в части оценки результатов обзора качества продукции и принятия вытекающих из этого мер. Её исполнение позволяет получить знания о процессах производства активных фармацевтических субстанций (АФС) и готовых лекарственных препаратов, о соответствующих видах контроля. Важно также умение обращаться с такими документами, как досье производства АФИ, сертификаты соответствия фармакопее и др.

Подобные знания дают возможность ДРУ инициировать совместно с партнёрами по производственной площадке требуемые действия по непрерывному улучшению. Эти же данные способствуют выявлению необходимых улучшений собственных действий ДРУ, относящихся к регуляторным функциям. Примером может служить управление изменениями в заявках на регистрацию в отношении Модуля 3 Общего технического документа (ОТД). Как полагают специалисты, в перспективе важность надёжного процесса коммуникации между регуляторами и площадками через посредство ДРУ будет возрастать в связи с внедрением гибких механизмов согласования пост-регистрационных изменений условий производства. Использование гибких подходов в той сфере, основанных на фармацевтической системе качества предприятия, предусмотрено новым международным Руководством ICH Q12 [6].

В руководствах фармацевтического сектора Евросоюза указания относительно обязанностей ДРУ в отношении правил GMP разбросаны по различным главам Руководства по GMP и приложениям к нему. Кроме того, отдельные положения по данной теме содержатся в директивах ЕС. С учётом этого в январе 2020 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) выпустило проект документа под заголовком «Соображения о правилах GMP и держателях регистрационных удостоверений» [7]. Цель проекта – объединить многочисленные указания на этот счёт и в ряде случаев снабдить их пояснениями практического характера. Ожидается, что документ в окончательном виде будет принят в текущем году.

Как известно, в ЕАЭС Правила GMP и порядок регистрации новых лекарственных препаратов приближены к требованиям Евросоюза. В России и её ближнем зарубежье получили широкое распространение работы по контрактам и техническим соглашениям, что отражает мировые тенденции. Однако требования правил GMP по традиции адресуются чаще всего производителем. В Правилах GMP ЕАЭС, как показано ниже, встречаются замечания о роли ДРУ, однако они разрознены и, в ряде случаев, недостаточно конкретны.

В связи с перспективами интеграции фармацевтической отрасли России в мировую экономику и вступления инспектората в PIC/S очевидна необходимость перехода к толкованию и применению правил GMP, приближенному к международной практике. С учётом изложенного представляется, что содержащиеся в настоящей статье разъяснения о роли ДРУ актуальны для работников фармацевтической отрасли России и других стран Евразийского Экономического Союза.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Для удобства рассмотрения функций ДРУ, связанных с соблюдением правил GMP, разделим эти функции на два основных направления: обязательства перед регуляторными органами и действия, связанные с аутсорсингом и техническими соглашениями.

ОБЯЗАТЕЛЬСТВА ПЕРЕД РЕГУЛЯТОРНЫМИ ОРГАНАМИ

Опыт европейских фармкомпаний показывает, что обязательства перед регуляторными органами, не находящиеся в надлежащей степени под контролем ДРУ, могут сыграть негативную роль при оценке соответствия препаратов условиям их регистрации.

Во вступлении к Руководству по GMP Евросоюза указано, что от производителя ожидается систематическое внедрение требований регистрационных удостоверений (включая материалы заявки), относящихся к безопасности, эффективности и качеству, в организацию производства, контроля качества и выпуска продукции в оборот. Согласно главе 4 «Доку-

ментация», документы должны соответствовать относящимся к делу разделам регистрационных досье (или досье спецификаций на исследуемый препарат). Положения о соблюдении требований регистрационных досье содержатся также в Правилах GMP ЕАЭС, в частности в первом предложении главы 1 «Фармацевтическая система качества».

В этой связи следует уточнить понятие «регистрационное досье». В реальной жизни редки случаи регистрации препарата без замечаний к материалам заявки. Как правило, в процессе рассмотрения досье возникают вопросы к заявителю и (или) требования дополнений, внесения изменений т. п. В связи с этим необходимо различать исходное досье, т. е. пакет документов, поданный вместе с заявкой, и окончательную версию досье, включающую все поправки и дополнения, внесённые заявителем в ходе рассмотрения заявки. Положения правил GMP о соответствии условий производства материалам заявки на регистрацию касаются лишь окончательных версий досье.

Поскольку за содержание досье отвечает ДРУ, именно в его обязанности входит доведение до производственных площадок содержания регистрационных материалов, относящихся к их деятельности. Особую важность в этом плане имеют разделы, касающиеся технологии и внутрипроизводственного контроля, спецификаций для выпуска и хранения, текста и дизайна маркировки и сопровождающей препарат информации. В странах Евросоюза в этих целях практикуется составление сокращённых версий Модулей 1 и 3 Общего технического документа (ОТД) соответствующих заявок для использования персоналом площадок, чаще всего уполномоченными лицами. В дальнейшем эти данные должны находиться в системе контроля изменений.

Обязательства в части заявки на регистрацию препаратов

Обязательства перед регуляторными органами начинаются уже на этапе подготовки заявки на регистрацию препарата. Заявитель, иначе спонсор, должен убедиться в том, что все включаемые в досье производители имеют действующие сертификаты GMP или аналогичные документы. После одобрения заявки спонсор получает статус ДРУ. В дальнейшем в течение жизненного цикла препарата ДРУ обязан следить за наличием у производителей разрешительных документов, подтверждающих соблюдение правил GMP.

В Евросоюзе статья 46 Директивы 2001/83/ЕС возлагает на производителя обязанность использовать в работе только АФС, произведенные в соответствии с правилами GMP и находившиеся в цепочке распределения, отвечающей правилам GDP для фармацевтических субстанций. В соответствии со статьёй 8(3)(ha) той же Директивы заявитель должен представить информацию о соблюдении правил GMP производителем АФС, которая будет использоваться в производстве готовой лекарственной формы.

С этой целью в заявку необходимо включить письменное подтверждение (декларацию уполномоченного лица) того, что производитель готового лекарственного препарата проверил соблюдение правил GMP производителем АФС путём аудитов. Использование аналогичных подходов предусмотрено Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств Евразийского экономического союза, Приложение № 1, п. 1.6.7 [8].

Это означает, что заявитель (будущий ДРУ) обязан убедиться в соблюдении правил GMP производителем АФС до подачи заявки на регистрацию. Обязанность подтверждать GMP-статус производителя исходных субстанций сохраняется и в пострегистрационный период, однако теперь она возлагается на ДРУ. Подтверждение должно таким же образом основываться на аудитах, проводимых регулярно, обычно с периодичностью в 3 года. Отчёты об аудитах должны быть легко доступны для предъявления регуляторам по их требованию.

Важной обязанностью ДРУ является доведение до производственных площадок информации относительно одобренных изменений в регистрационном досье с указанием сроков введения изменений. Эта обязанность вытекает из содержания раздела 7.6 главы 7, в частности из следующего положения: «Заказчик должен предоставить подрядчику всю информацию и данные, необходимые для правильного выполнения передаваемых по контракту операций в соответствии с действующими регуляторными требованиями и регистрационное удостоверение на соответствующий препарат». Соответствующее требование включено в Правила GMP ЕАЭС (п. 7.6) [3].

Уведомление уполномоченных органов о дефектах качества

В главе 8 Руководства по GMP ЕС отражены обязанности производителя уведомлять уполномоченные органы о дефектах качества, могущих привести к отзывам. В соответствии с формулировкой статьи в редакции 2014 г., в случаях производства по контракту ДРУ должен быть вовлечён в этот процесс уведомления. Данное положение распространяется также на препараты, могущие оказаться фальсифицированными. Из этого следует, что ДРУ должен располагать системой сбора и анализа сообщений о дефектах качества и случаях подозреваемой фальсификации препаратов. В соответствующем разделе Правил GMP ЕАЭС отмечена роль «владельца регистрационного удостоверения».

Уведомление уполномоченных органов об ограничениях поставок

В соответствии с главой 5 Руководства по GMP ЕС производитель должен информировать ДРУ о затруднениях в технологических операциях, могущих привести к существенным ограничениям поставок.

Соблюдение этого требования облегчает последнему выполнение его обязательств, касающихся уведомления уполномоченных органов о планируемых сокращениях поставок препарата, об ограничениях поставок или прекращении его выпуска, отзыва с рынка, требования аннулировать регистрационное удостоверение или намерения не ходатайствовать о продлении срока действия РУ на данный препарат. Основанием для этого требования являются положения статьи 123 Директивы 2001/83/ЕС. Соответствующее требование включено и в Правила GMP ЕАЭС (п. 5.71) [3].

АУТСОРСИНГ И ТЕХНИЧЕСКИЕ СОГЛАШЕНИЯ

В Руководстве по GMP Евросоюза неоднократно отмечается важность наличия технических соглашений между ДРУ и производителем готового препарата. Наряду с этим рекомендуется заключение соглашений между ДРУ и производителем АФС в целях уточнения требований в части обмена информацией, касающейся досье на активные субстанции или сертификатов пригодности Европейской фармакопеи. В главе 7 Руководства, касающейся действий по аутсорсингу, указано (раздел 7.3): «в случаях, когда ДРУ и производитель – разные лица, должны быть приняты организационные меры в соответствии с принципами, изложенными в настоящей статье». Аналогичное положение имеется в Правилах GMP ЕАЭС (п. 7.3).

Технические соглашения в производстве биологических препаратов

В разделе 36(g) Приложения 2 к Руководству по GMP ЕС в случае использования человеческих тканей и клеток в качестве исходных материалов предусмотрена ответственность ДРУ за наличие технического соглашения между сторонами (производителями, организациями по взятию тканей, спонсорами), определяющего задачи каждой стороны, включая ответственных и уполномоченных лиц. В Правилах GMP ЕАЭС этому положению соответствует п. 36 g) Приложения 2 (Требования к производству биологических (в том числе иммунобиологических) активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов для медицинского применения).

Технические соглашения в отношении использования ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов

Ответственность ДРУ в этой сфере отражена в Приложении 12 к Руководству по ЕС. Прежде всего ДРУ вместе с производителем отвечает за согласование проекта режима облучения. В разделе 33 Приложения 12 «Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов» (п. 40 (33) в Приказе № 916) указано: «Если требуемая доза из-

лучения получается более, чем за один проход через радиационную камеру, это должно быть согласовано с ДРУ. ДРУ должно быть уведомлено о незапланированных перерывах во время облучения. Это положение требует от ДРУ специальных технических знаний о проекте цикла облучения. Специалисты европейских компаний не считают возможным делегирование данной ответственности производителю. В Правилах GMP ЕАЭС указано лишь, что требуемая доза должна быть указана в регистрационном досье.

В Приложении 12 к европейским, также как и к евразийским правилам GMP отмечено, что место и метод хранения документации по каждому циклу облучения должны быть согласованы между организацией, проводившей облучение, и ДРУ (разделы 44 и 45 соответственно). Считается, что эта задача может быть передана производителю в рамках соглашения по аутсорсингу.

Соглашения в части хранения контрольных и архивных образцов

Порядок хранения контрольных и архивных образцов изложен в Приложении 19 к Руководству по GMP ЕС и в Правилах GMP ЕАЭС. В разделе 6 указано на необходимость иметь письменное соглашение между сторонами в случаях, когда ДРУ не является лицом, ответственным за выпуск серий продукции. В соглашении должна быть определена обязанность по отбору и хранению контрольных и архивных образцов. В случае прекращения производства производитель должен заключить договор о передаче отобранных ранее образцов другому производителю или иному лицу. ДРУ должен согласовать с регуляторным органом достаточность мер по хранению контрольных и архивных образцов.

При этом важно учитывать, что, хотя отбор и хранение контрольных образцов обычно рассматривается как чисто производственная деятельность, из приведенных выше положений вытекает, что ответственность за заключение соглашений лежит на ДРУ.

Сохранение документации

В правилах GMP содержатся определённые требования в части сохранения документации, поддерживающие заявки на регистрацию препаратов, и касающиеся таким образом роли ДРУ. Хотя действия по сохранению документации могут быть переданы по аутсорсингу производителю, считается, что ответственность сохраняется за ДРУ. В главе 4 (раздел 4.12) Руководства по GMP ЕС, равно как и Правил GMP ЕАЭС, указано, что критическая документация, поддерживающая включённые в заявку данные, например, относящаяся к валидации или испытаниям стабильности, должна сохраняться в период действия регистрационных удостоверений. Формально это положение обращено к производителю. Важно, однако, чтобы ДРУ

проконтролировал наличие на производстве политики и практики сохранения документации. Считается, что этот момент должен быть отражён в любых договорах по аутсорсингу, в технических соглашениях или контрактах между сторонами.

Обзоры качества продукции

Обязанность ДРУ в части оценки результатов обзора качества продукции и принятия вытекающих из этого мер установлена в главе 1 Руководства по GMP ЕС в следующей формулировке: «производитель и ДРУ, если это разные лица, должны оценивать результаты обзора и определять необходимость выполнения САРА или действий по ревалидации в рамках ФСК». В Правилах GMP ЕАЭС этому соответствует п. 1.11. Это означает, что в случае передачи производственных функций по аутсорсингу ответственность за различные разделы ФСК может быть поделена между производителем и ДРУ. Такое разделение должно быть отражено в договоре об аутсорсинге или оформлено в виде технического соглашения в отношении обзоров по качеству.

Считается признанным, что обзоры качества продукции готовятся в основном производителем, а не ДРУ. Действительно, большая часть входящей в них информации относится к сфере GMP и находится на производственных площадках. Однако некоторые разделы этой информации могут попадать к ДРУ, минуя производителя. Соответственно, обязанностью ДРУ будет обеспечить включение этих данных в обзор с тем, чтобы они были должным образом учтены в процессе его анализа. Примером являются данные о стабильности препаратов. ДРУ может передать третьей стороне, например сторонней контрольно-аналитической лаборатории, работу по хранению и анализу образцов по программе текущего испытания стабильности. В этом случае результаты испытаний поступят к ДРУ. Другие примеры: претензии с рынка, отзывы продукции, некоторые изменения к регистрационному досье. Информация по этим разделам обзоров качества может находиться как на площадке, так и у ДРУ. С учётом изложенного не рекомендуется полностью делегировать производителю функции ДРУ по оценке результатов обзоров качества продукции. Практика показывает, что недостаточное участие ДРУ в этой работе приводит к риску выпуска серий, не отвечающих в полной мере предъявляемым требованиям.

Обязанности в сфере управления дефектами качества, претензиями и отзывами продукции

В главе 8 Руководства по GMP ЕС, раздел 8.4 указано, что функции и ответственность производителя, спонсора исследуемого препарата, ДРУ и иных участников оценки, принятия решений или распростране-

ния информации, а также действий по снижению рисков, связанных с недоброкачественной продукцией, должны быть документированы. В соответствующем разделе Правил GMP ЕАЭС нет упоминаний о роли ДРУ.

В случаях аутсорсинга эта документация должна содержаться в контракте в соответствии с положениями главы 7. Во многих компаниях, располагающих несколькими производственными площадками, управление дефектами качества и претензиями централизовано. Однако такая структура не должна замедлять расследований и управления дефектами качества. Считается, что соблюдение этого требования входит в обязанности ДРУ. Важно также отметить, что заявитель на регистрацию препарата, а в дальнейшем ДРУ должен назначить лицо, ответственное за управление дефектами продукции и отзывами в пострегистрационный период с указанием этого лица в заявке на регистрацию. В фармацевтическом секторе ЕС требования на этот счёт содержатся в различных нормативах (указания для заявителей на регистрацию препаратов, Регламент 726/2004, Приложение I к Директиве 2001/83/ЕС с последующими поправками).

ДЕЛЕГИРОВАНИЕ ДЕЙСТВИЙ ДРУ

В мировой практике некоторые действия ДРУ могут быть делегированы производителю или иным лицам. В ситуации, когда ДРУ и производитель находятся в составе одной группы компаний, разграничение функций между ними может быть отражено в инструкциях, стандартных процедурах (СОП) или иных внутренних документах. В случае нахождения ДРУ и производителя в различных, не связанных между собой компаниях обязанности сторон должны быть чётко изложены в контрактах или приложенных к ним технических соглашениях. Следует, однако, учитывать, что правила GMP не допускают сокращения ответственности ДРУ за действия, передаваемые другим сторонам. В обеих указанных выше ситуациях ответственность ДРУ за эти действия одинакова.

Любое поручение функций ДРУ производителю или иным лицам должно быть изложено в письменном виде и согласовано заинтересованными сторонами. При этом ДРУ несет ответственность за обеспечение того, что сторона, которой действия передаются, обладает в должной мере компетенцией, информацией и знаниями, необходимыми для успешного выполнения передаваемых действий (Руководство ЕС по GMP и Правила GMP ЕАЭС, глава 7, разделы 7.5 и 7.6).

Особого внимания требуют ситуации, в которых задачи передаются частями, т. е. более, чем одной стороне. В этих случаях надзор за действиями различных участников производственного процесса в течение всего жизненного цикла препарата является наиболее сложным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно сделать некоторые выводы в отношении Правил GMP ЕАЭС. Общий вывод сводится к тому, что на фоне активного обновления европейских отраслевых требований отставание ряда разделов этого документа становится всё более очевидным. Представляется необходимым активизировать работу по текущему пересмотру Правил GMP ЕАЭС. В отношении специфических функций ДРУ, связанных с обеспечением качества фармацевтической продукции, предлагается на базе опубликованного проекта методического документа Евросоюза подготовить разъяснения на эту тему, которые дополняли бы правила GMP ЕАЭС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EUROPEAN COMMISSION. Brussels. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 13.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Доступно по: http://fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_pravila-GMP.pdf.
4. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 21: Importation of medicinal products. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/importation_medicinalproducts_draftannex21_en.pdf.
5. Pharmaceutical Quality System ICH Q10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version dated 4 June 2008. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf.
6. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. ICH Q12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Final version Adopted on 20 November 2019. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
7. Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders. Draft. European Medicines Agency. EMA/457570/2019, 14 January 2020. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
8. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456026097>.

REFERENCES

1. Federal Law of 12.04.2010 No. 61 «On drug circulation». (In Russ).
2. Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EUROPEAN COMMISSION. Brussels. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.
3. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission dated 13.11.2016 No. 77 «On approval Of the rules of good manufacturing practice of the Eurasian economic Union». Available at: http://fptl.ru/biblioteka/eaunion_lekarstva/EAEU_pravila-GMP.pdf. (In Russ).

4. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 21: Importation of medicinal products. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/importation_medicinalproducts_draftannex21_en.pdf.
5. Pharmaceutical Quality System ICH Q10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version dated 4 June 2008. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q10_Guideline.pdf.
6. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. ICH Q12. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Final version Adopted on 20 November 2019. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
7. Reflection paper on Good Manufacturing Practice and Marketing Authorisation Holders. Draft. European Medicines Agency. EMA/457570/2019, 14 January 2020. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/Q12_Guideline_Step4_2019_1119.pdf.
8. Decision of the Council of the Eurasian economic Commission dated 03.11.2016 No. 78 «On the Rules for registration and examination of medicinal products for medical use». Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026097>.