

Роль инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие надлежащей производственной практике в обеспечении качества лекарственных препаратов

А. П. Мешковский

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Фармацевтическая эквивалентность является обязательным критерием при оценке взаимозаменяемости сравниваемых лекарственных препаратов. Из этого следует, что обеспечение постоянства качества лекарственных препаратов в пострегистрационном периоде составляет важнейший элемент гарантирования их взаимозаменяемости. Основным инструментом контроля соблюдения требований надлежащей производственной практики является осуществление фармацевтических инспекций. В связи с принятием Постановления Правительства РФ № 1314 от 3 декабря 2015 г. представляется целесообразным оценить соответствие вводимой системы инспектирования современным международным практикам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: взаимозаменяемость, надлежащая производственная практика, GMP, фармацевтическая эквивалентность, инспекция, фармацевтический инспекторат.

The Role of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers for the Compliance with Good Manufacturing Practice in the Quality Assurance of Medicinal Products

A. P. Meshkovskiy

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Pharmaceutical equivalence is an obligatory condition in the evaluation of interchangeability of compared pharmaceuticals. This implies that the maintenance of consistent quality of drugs after their registration is a crucial element of assuring this interchangeability. Pharmaceutical inspections are the main instrument of the monitoring of compliance with GMP. After the adoption of the Decree of the Government of the Russian Federation no. 1314 of 3 December 2015, it seems necessary to evaluate the conformity of the introduced system of inspections with the current international practice.

KEYWORDS: interchangeability, good manufacturing practice, GMP, pharmaceutical equivalence, inspection.

1. ПРИНЦИП РАЗРЕШИТЕЛЬНОГО ДОПУСКА НА РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лекарственные препараты для медицинского применения (ЛП) представляют собой категорию товаров, введение которых в гражданский оборот имеет разрешительный характер и осуществляется на основании государственной регистрации уполномоченным органом.

Регистрация инновационных ЛП осуществляется на основании предоставленных заявителем данных в отношении качественных характеристик действующего и вспомогательных веществ, данных доклиниче-

ских и клинических исследований (исследования на животных, исследования токсичности, клинические исследования с участием пациентов и т. д.), которые должны быть получены заявителем в исследованиях именно этого препарата с тем, чтобы доказать безопасность и эффективность новой молекулы действующего вещества [1]. Таким образом, формируется комплекс полных эталонных (референтных) данных по качеству, эффективности и безопасности, в отношении которых любой последующий (воспроизведенный) препарат с таким же по химическому составу действующим веществом должен продемонстриро-

вать эквивалентность зарегистрированному оригинальному (референтному) препарату с определенной допустимой степенью отклонения.

В 1984 г. в США была официально введена концепция дженериковых (воспроизведенных) ЛП [2]. Их допуск на рынок осуществлялся с учетом уже существующего одобрения оригинального (референтного) препарата, и потому не требовал повторного проведения доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности действующего вещества, если оно идентично таковому оригинального препарата.

Препараты, содержащие одинаковое количество одной и той же фармацевтической субстанции в одной и той же лекарственной форме и предназначенные для одного и того же пути введения, являются фармацевтически эквивалентными, а в случае разных химических или лекарственных форм – фармацевтически альтернативными [3]. Длительное время считалось, что фармацевтическая эквивалентность означает терапевтическую эквивалентность, т. е. одинаковые показатели эффективности и безопасности при применении согласно показаниям. Однако на рубеже 60–70-х годов прошлого века выяснилось, что для подтверждения терапевтической эквивалентности необходима оценка ещё одной характеристики – биологической доступности, или биоэквивалентности инновационному препарату. Таким образом, биоэквивалентность фармацевтически эквивалентных (или альтернативных) ЛП предполагает их терапевтическую эквивалентность.

Обязательная публикация данных о терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов для целей формирования негативных или позитивных перечней взаимозаменяемых препаратов впервые была начата в США в 1984 г. в виде постоянно обновляемого перечня зарегистрированных ЛП с указанием результатов оценки терапевтической эквивалентности; этот перечень известен также (по цвету обложки издания) как «Оранжевая книга» [2].

Воспроизведенные препараты могут производиться из одинаковой по химической формуле субстанции, но полученной разными методами и в разных условиях производства. Дозированные лекарственные формы из активных субстанций могут вырабатываться с использованием различных вспомогательных веществ и технологий. Однако фармацевтически и биологически эквивалентные препараты разных производителей – при надлежащем порядке их допуска на рынок – должны, в теории, быть взаимозаменяемыми. С учетом этого Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в отношении воспроизведенных препаратов рекомендует использовать термин «многоисточниковые лекарственные препараты» [1].

Регуляторная парадигма о фармацевтической эквивалентности или альтернативности, принятая в от-

ношении препаратов химического синтеза, оказалась не применима в отношении препаратов биологического происхождения. Фактическая невозможность создания точной копии биологического препарата потребовала разработки концепции «подобия», или схожести, основных биохимических и клинических параметров сравниваемых препаратов. Вследствие этого при оценке возможности рассматривать регистрируемый препарат в качестве биоаналога (биоподобного препарата) многократно возрастает значение сравнительной оценки параметров производства оригинального биопрепарата и заявленного биоаналога.

На основе представления о терапевтической эквивалентности была сформулирована концепция взаимозаменяемости ЛП с одним действующим веществом, в одинаковой дозировке и лекарственной форме, допускающая два уровня замены лекарственной терапии: базовый, когда решение о замене принимается на уровне врача, и автоматическая замена на уровне аптечного провизора или системы государственного (страхового) обеспечения лекарственными препаратами. Автоматическая взаимозаменяемость предполагает не просто возможность выбора наиболее дешевого препарата среди всех зарегистрированных в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН), но и то, что эти препараты могут многократно заменяться на протяжении всего курса лечения пациента, и ни пациент, ни врач могут не иметь представления о том, препарат какого производителя, с какими вспомогательными веществами, с какой историей производства применялся пациентом в конкретный период времени в процессе лечения. Другими словами, уровень ответственности в случае, если препараты используются как автоматически взаимозаменяемые, не в пример выше, чем в случае смены лекарственной терапии врачом.

В российское законодательство с 1 июля 2015 г. введена норма по определению взаимозаменяемости ЛП [4], согласно которой одним из параметров, определяющих взаимозаменяемость ЛП, является соответствие производства лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики.

Очевидно, что терапевтическая эквивалентность сохраняется, пока остаются неизменными оба составных компонента формулы эквивалентности, при этом биоэквивалентность находится в прямой зависимости от постоянства фармацевтической эквивалентности. Таким образом, препараты можно рассматривать в качестве взаимозаменяемых только до тех пор, пока производителями обеспечивается однородность свойств и качества производимых препаратов.

Вследствие этого на первый план выходят мероприятия, направленные на обеспечение постоянства качества зарегистрированных ЛП. К ним в первую очередь относится контроль соблюдения производи-

телями правил надлежащей производственной практики (Good manufacturing practice, GMP).

2. ВНЕДРЕНИЕ ПРАВИЛ GMP

Правила GMP представляют собой совокупность требований к организации производства и контроля качества лекарственных средств, устанавливающие общие требования, а также специальные требования к организации производства отдельных видов лекарственных средств [5]. Появление правил GMP означало смещение принятой парадигмы обеспечения качества лекарственных средств с контроля качества готовой продукции к управлению качеством самого производства.

С 1 января 2016 г. для государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, произведенного в РФ, заявитель должен предоставить копию лицензии на производство лекарственных средств *или* копию заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям GMP, выданного Минпромторгом России [6]. Что касается ЛПП произведенных за пределами РФ, то при их регистрации предоставляется копия заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям GMP, выданного исключительно Минпромторгом России. Действующие сертификаты GMP, полученные производителем по результатам инспекций зарубежных инспекторов, с января 2016 г. больше во внимание не принимаются.

С учетом того, что лицензия на производство ЛС действует бессрочно и наличие или отсутствие заключения о соответствии GMP законодательно не оказывает влияния на лицензионный статус предприятия [5], большинство российских фармацевтических производителей с 1 января 2016 г. оказались заочно признанными полностью соответствующими требованиям GMP для целей регистрации ЛПП. Вследствие этого, заявительный порядок процедуры получения заключения [7] и отсутствие законодательно установленной обязательности наличия такого документа ставит перед российским производителем принципиальный вопрос о действительной необходимости подтверждения соответствия GMP. Согласно данным реестра выданных заключений GMP Минпромторга России, на первую половину марта 2016 г. российским предприятиям с января 2015 г. было выдано всего 98 таких заключений.

Таким образом, уже на уровне законодательно-го разделения механизмов обеспечения соблюдения GMP можно ожидать, что задача, поставленная перед уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по обеспечению определения взаимозаменяемости ЛПП, будет иметь незначительную практическую ценность в виду невозможности гарантировать фармацевтическую эквивалентность заменя-

емых ЛПП, произведенных в разных условиях соблюдения требований GMP.

3. КОНТРОЛЬ СОБЛЮДЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ GMP

Федеральный закон № 61-ФЗ содержит правовую основу для установления порядка инспектирования производителей лекарственных средств на предмет соответствия правилам GMP, утвержденным приказом Минпромторга России [5], которые, в свою очередь, были разработаны на основе GMP Евросоюза в версии от 2013 г. Однако в России механизма проверки соблюдения этого важнейшего отраслевого норматива своевременно создано не было.

Минпромторг России был уполномочен организовывать и проводить инспектирование вместе с выдачей заключений о соответствии только в конце сентября 2015 г. [8]. Порядок инспектирования на соответствие правилам GMP и выдачи заключений о соответствии был утвержден лишь в декабре 2015 г., т. е. спустя два года после контрольного срока (1 января 2014 г.) [7]. В свою очередь, приказ Минпромторга России, уполномочивающий ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» на «проведение инспектирования производителей лекарственных средств (для медицинского применения), производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации», вступил в силу только 15 февраля 2016 г. [9].

Таким образом, только к началу 2016 г. была предпринята попытка создать механизм подтверждения соответствия предприятий отрасли требованиям GMP. Представляется своевременным оценить ход построения этого механизма в свете имеющегося отечественного и зарубежного опыта. Прежде всего, напомним, что хотя в СССР правила GMP приняты не были, в советский период существовал достаточно прогрессивный порядок государственного контроля за соблюдением относившихся к фармацевтической промышленности отраслевых требований: приказов, инструкций и т. п.

В международной практике, помимо известных документов ВОЗ и Европейского сообщества (ЕС), обширный пакет рекомендаций в отношении организации инспекционного органа и инспекционных процедур разработан в рамках Схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC/S), объединяющей органы здравоохранения 48 стран мира. Значительный опыт в части организации инспекторов накоплен национальными органами здравоохранения США, Великобритании, Канады, Австралии, Японии. В рамках подготовки нормативных актов, предназначенных обеспечить функционирование общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза, Евразийской экономической комиссией были

подготовлены на основе преимущественно европейского опыта и документов PIC/S «Правила проведения фармацевтических инспекций», «Порядок обеспечения проведения совместных фармацевтических инспекций» и «Общие требования к системе качества фармацевтических инспекторов», которые в будущем должны стать основой для совершенствования отечественного регуляторного механизма.

Однако, несмотря на наличие богатого материала, отражающего многолетний отечественный и зарубежный опыт, создаваемый в настоящее время российский механизм инспектирования, как представляется, не соответствует лучшим мировым практикам. Поэтому имеет смысл подробнее рассмотреть имеющиеся проблемы и попытаться предложить наилучшие пути их разрешения.

4. РАЗДЕЛЕНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПО НАЦИОНАЛЬНОМУ ПРИЗНАКУ

Согласно российскому законодательству, функция инспектирования производителей лекарственных средств разделена в плане идеологии, организации и порядка финансирования на два вида. Производства, расположенные в России, подлежат лицензионному контролю, в рамках которого осуществляется подтверждение соответствия правилам надлежащей производственной практики (п. 2 ст. 45 Федерального закона № 61-ФЗ) [4]. Эти предприятия проверяются сотрудниками уполномоченного ведомства (Минпромторг России) с оплатой расходов на проведение контрольных мероприятий из государственного бюджета. Такой подход отвечает мировому опыту, поскольку исключает какое-либо финансовое влияние проверяемой организации на результаты проверки.

В свою очередь, зарубежные производственные площадки с целью получения государственной услуги по выдаче заключения о соответствии требованиям GMP должны предварительно заключить договор с подведомственным Минпромторгу России учреждением об оказании услуги по инспектированию с оплатой расходов учреждения за счет средств иностранного производителя. Таким образом, инспектирование зарубежных производителей концептуально трактуется как услуга, а не как вид государственного контроля/надзора. Кроме того, в РФ на уровне законодательства установлен запрет на осуществление контрольно-надзорных функций в области здравоохранения иными лицами, кроме уполномоченных органов государственной власти (ст. 2 Федерального закона № 294-ФЗ) [10].

По существу, было создано два разных механизма инспектирования. Из этого следует, что единый инспекторат, о необходимости которого неоднократно говорилось в течение многих лет, так и не появился. Между тем, согласно мировому опыту, проверка со-

блюдения официальных требований к фармацевтическим производителям должна осуществляться не отдельными инспекторами или их группами, отделами, институтами, но специализированной единой административной структурой. В мировой практике подобная структура обозначается общепризнанным термином «инспекторат».

Инспекторат необходим для того, чтобы снизить риски необъективности или недостаточной компетентности при оценке предприятия. Итоги обследования, выполненного одним инспектором или небольшой группой инспекторов, рассматриваются коллективно с участием руководства инспектората и наиболее опытных специалистов. Это позволяет принять взвешенное решение о качестве проведенной инспекции и об обоснованности выводов и предложений, касающихся дальнейших регуляторных действий. При этом современная организация инспектирования по GMP предполагает наличие системы качества инспектората [11–13]. Таким образом, если нет самого инспектората, то не может быть и системы качества.

Возникшее у нас разделение функции инспектирования на два направления можно рассматривать как продолжение курса на дробление регуляторных функций между уполномоченными органами и внутри ведомства. В этой связи следует напомнить известный факт: во всем мире лицензионный и инспекционный контроль фармацевтических производителей осуществляет ведомство здравоохранения. Однако в отечественной практике эта функция оказалась поручена министерству, ответственному за промышленную политику – Минпромторгу России. Поскольку мерой эффективности работы этого ведомства является рост объема производимой продукции и общего количества производственных площадей, можно ожидать, что в результате передачи ему указанных функций неизбежно возникнет конфликт интересов. Вследствие этого необходимо обеспечить осуществление инспекционных функций только независимым органом, в точном соответствии с принципом разделения исполнительных и контролирующих функций.

5. ДЕКЛАРИРУЕМАЯ И ФАКТИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ

Из текста Постановления Правительства РФ № 1314 [7] и сопутствующих документов следует, что цель данной процедуры – только выдача заключений о соответствии требованиям GMP. Об этом прямо говорится в соответствующих пунктах постановления: «По результатам проведения инспектирования уполномоченный орган выдает заключения...», «В целях выдачи заключения производитель...» [7]. Обойдены молчанием действия, которые должны предприниматься регулятором

в случаях выявления существенных отступлений от правил GMP. При таком подходе теряется из вида важнейшая цель инспектирования: выявление слабых мест в системе качества производителей и, соответственно, установление приоритетов в работе по её укреплению.

В руководстве ВОЗ по инспектированию фармацевтических производителей [14] разъясняется, что функция государственного инспектора – обеспечить соблюдение производителями всех условий лицензирования, причем, прежде всего в отношении правил GMP. В этом документе также указано, что первейшая ответственность инспектора – представить подробный и основанный на фактах отчет об уровне производства и контроля в соответствии с существующими стандартами. Наряду с этим отмечено, что инспектор должен быть готов высказать рекомендации по устранению выявленных несоответствий.

На необходимость составления уполномоченными органами отчетов о результатах инспектирования производства на соответствие правилам GMP указывается и в нормативных актах Европейского Союза. Статья 111 Директивы ЕС 2001/83/ЕС [12], основного нормативного акта, регулирующего обращение лекарственных средств, однозначно говорит о том, что после каждой инспекции должен составляться отчет о соответствии/несоответствии производства правилам GMP. Эти же положения содержатся в тексте действующей Директивы ЕС по GMP [13] и более подробно изложены в сборнике нормативных актов ЕС по инспектированию и обмену информацией [11].

В стратегическом плане в документах ЕС фармацевтические инспекции рассматриваются как элемент защиты общественного здоровья. Это позволяет предложить следующее сравнение практики инспектирования с медицинской помощью. Сертификаты GMP и иные документы, подтверждающие соответствие требованиям, аналогичны выдаваемым гражданам справкам об удовлетворительном состоянии здоровья. В отличие от этого инспекционные отчеты сравнимы с результатами диагностики, дополненными указаниями о путях устранения выявленных патологий (т. е. несоответствий). Продолжая сравнение, можно утверждать, что программа инспектирования по GMP не должна ограничиваться оформлением документов типа сертификатов, точно так же, как нецелесообразно сводить деятельность всех учреждений здравоохранения к выдаче справок о состоянии здоровья.

Исходя из этого, важнейшим итогом инспекции производственных площадок являются не сертификаты или лицензии, а инспекционные отчеты. Последние отражают не только оценку соответствия, но также содержат перечень выявленных отступлений от правил и перечень предложений по их устранению. Отчеты

об инспектировании служат основой всех пост-инспекционных мероприятий. Для производителя – это разработка и реализация корректирующих мер. Для регуляторных органов – применение санкций к нарушителям, планирование повторных инспекций, отзыв продукции и др.

Существенный изъян создающегося в России инспекционного механизма заключается в том, что проведение инспектирования производителей отделено от функции регистрации препаратов, что также является неизбежным результатом раздробленности регуляторных функций в России. Согласно современным представлениям, эти функции фактически неразделимы. Именно поэтому они должны осуществляться в рамках одной административной структуры. В обязанность инспекторов входит проверка соответствия условий производства и контроля качества препаратов той документации, которая содержится в регистрационных досье. На это прямо указано в руководствах по инспектированию, разработанных под эгидой ВОЗ и ЕС [11, 14].

В рамках сформировавшейся в России разделенной регуляторной системы реализация этого аспекта инспектирования потребует обеспечения доступа сотрудников подведомственного Минпромторгу России учреждения, к данным регистрационного досье, находящимся в ведении другого министерства – Минздрава России. Также здесь следует указать на то, что Минпромторг России, в отличие от Росздравнадзора, не имеет ни опыта, ни полномочий по проведению забора образцов с производства и их лабораторного контроля. В результате этот важнейший компонент инспекционного контроля тоже выпадает из установленной системы инспектирования.

6. ОТСУТСТВИЕ СИСТЕМАТИЗАЦИИ ВИДОВ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ

В мировой практике применяются различные виды инспекционных проверок: плановые, сокращённые, предрегистрационные, по требованию, повторные [14], по системам качества [12] и т. д. Отечественное регулирование, однако, такой систематизации не предусматривает. Вместо этого предусматривается инспектирование зарубежных производителей только по заявке производителя, т. е. на момент, когда он готов к проверке.

В международной практике наиболее широко распространено именно предрегистрационное инспектирование [15]. Цель предрегистрационной инспекции – определить степень готовности заявителя начать производство заявленного на регистрацию препарата в случае одобрения заявки. При этом проверяется соответствие фактических условий ведения технологических процессов и контрольных операций данным материалам заявки. В этих целях могут быть

проверены досье производства валидационных серий, биосерий (biobatches), серий, предназначенных для клинических исследований или определения биоэквивалентности препарата, а также т. н. «первичных серий» (primary batches), использованных для изучения стабильности ЛП.

Современный порядок инспектирования по GMP подразумевает возможность участия инспекторов в процедуре рассмотрения заявок на регистрацию препаратов и своевременное информирование регистрационного органа о недостатках, выявленных на производстве. В отечественном регулировании эта сторона вопроса обойдена молчанием.

Создаваемый порядок инспектирования по GMP не делает различий между производителями готовых ЛП и фармацевтических субстанций. Между тем в странах Евросоюза основной объем работы по инспектированию предприятий, выпускающих фармацевтическую субстанцию, возложен на производителей лекарственных препаратов, использующих эти субстанции как исходное сырьё. Подобный подход изложен и в российских правилах GMP (п. 5.25 Приказа Минпромторга России № 916): «Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках» [5].

Согласно современным представлениям, наиболее надежный способ получения таких сведений – аудит поставщиков. Отметим также, что аудит поставщиков позволяет фокусировать внимание проверяющих на характеристиках субстанций, являющихся критическими для обеспечения качества готовых препаратов. К сожалению, эта сторона организации инспекционной функции в российском профильном регулировании совершенно не рассматривается.

В целом, при анализе Постановления Правительства РФ № 1314 [7] и сопутствующих нормативных документов, складывается впечатление, что требование представлять заключение о соответствии GMP, выданное Минпромторгом России, введено не в целях обеспечения качества лекарственных средств, поступающих на российский рынок, но ради оказания платных услуг по выдаче таких заключений как некоего пропуска на рынок с трехлетним сроком действия.

Этот порядок по сути является аналогом существующей схемы добровольной сертификации системы менеджмента качества по ИСО 9001 [16]: обследование по заявкам заинтересованных предприятий проводится силами хозяйствующих субъектов и исключительно в целях выдачи нужного заявителю сертификата. Сказанное особенно справедливо в отношении зарубежных площадок: проверяющие их – не работники регуляторных органов, а сотрудники учреждения, проверка осуществляется только за деньги и

является услугой. В данном случае понятие «услуга» полностью вытесняет понятие «государственный контроль (надзор)».

7. ТРЕБОВАНИЯ К УРОВНЮ ПОДГОТОВКИ ИНСПЕКТОРОВ

Вызывает сомнение предусмотренный Постановлением Правительства РФ № 1314 [7] невысокий уровень подготовки инспекторов. Установленные требования сводятся к минимальному 5-летнему стажу работы на производстве и наличию высшего образования по одной из перечисляемых специальностей, включая медицинскую. При этом отсутствует указание на подготовку по GMP и методикам инспектирования, абсолютно не предусмотрена аттестация инспекторов. В результате такой инспектор будет знать значительно меньше, чем аттестованное комиссией Минздрава России уполномоченное лицо предприятия, к проверке работы которого должна собственно и сводится инспекция. Помимо этого, вызывает беспокойство и тот факт, что низкий порог минимальных требований к подготовке инспекторов сочетается с отсутствием обязательного порядка рассмотрения инспекционных отчетов внутри инспектирующего учреждения.

8. ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНСПЕКЦИОННОЙ ФУНКЦИИ

Как уже отмечалось выше, инспектирование производств, расположенных в России, осуществляется за счет средств государственного бюджета уполномоченным органом, тогда как для зарубежных предприятий инспекция является платной услугой, оказываемой на договорной основе хозяйствующим субъектом.

Административное разделение регуляторных функций привело к тому, что в России отсутствует единый механизм финансирования, по сути единой функции по контролю качества. При этом часть контрольных функций осуществляется за счет бюджета (контроль соблюдения надлежащей клинической практики и системы фармаконадзора, проверка оптово-розничной цепочки поставки препаратов, выборочный контроль качества), а другая часть обеспечивается за счет средств заявителя (выдача заключений о соответствии GMP, оплата услуг по инспектированию). Такое положение противоречит международной практике, согласно которой все инспекционные функции имеют единое финансирование из одного источника с единым установленным тарифом; в условиях такой практики устраняется коррупционная составляющая в отношениях проверяющего и проверяемого и снимается финансовая зависимость инспектирующего учреждения от объемов и результатов оказанных услуг.

При рассмотрении различных регуляторных механизмов следует учитывать меры предупреждения

и противодействия коррупции. В этой связи ВОЗ рекомендует использовать упомянутые выше системы качества инспекторов, кодексы поведения инспекторов, стандартные операционные процедуры, регламентирующие их работу, и др. В России этот аспект деятельности регуляторов обойден вниманием и не нашел отражения в документах, регулирующих деятельность инспектората.

9. ПОДХОД, ОСНОВАННЫЙ НА АНАЛИЗЕ РИСКОВ ДЛЯ КАЧЕСТВА

Центральной идеей, выдвинутой в 2004 г., инициативы Федерального агентства по контролю оборота лекарственных средств и пищевых продуктов (FDA, США) «Правила GMP для XXI века» [17] был переход к использованию принципов управления рисками в отношении осуществления регуляторных функций. Применительно к инспектированию это выражается в планировании инспекционной деятельности с учетом оценки рисков для качества, характеризующих производственные площадки. Такое планирование позволяет экономить ресурсы за счет установления оптимальных интервалов между повторными обследованиями отдельных площадок. Риски для качества оцениваются с учетом результатов предыдущих обследований производственных площадок, сложности используемых на них технологических процессов и контрольных процедур, а также уровня качества выпускаемой продукции.

В 2005 г. эти идеи получили поддержку и развитие в Руководстве ICH Q9 «Управление рисками для качества», которое затем было интегрировано в правила GMP США и Евросоюза. Руководства по инспектированию, основанному на анализе рисков для качества, выпустили PIC/S [18], ЕС и ВОЗ. В российских документах этот подход, к сожалению, абсолютно не отражен.

* * *

С учетом изложенного представляется, что создаваемая российская система подтверждения соответствия GMP и инспектирования производителей не отвечает заданным целям по обеспечению постоянства качества производства лекарственных средств и не сможет соответственно обеспечить его надлежащий контроль. Вследствие этого требуется коренной пересмотр всей концепции, начиная с переосмысления значимости инспекции GMP в процедуре допуска препаратов на рынок лекарственных средств и в функционировании механизма взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO. Annex 7. WHO Technical Report Series, № 937, 2006.
2. The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Public Law 98-417). Sept. 24, 1984, USA.

3. Колл. авт. Оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов. Методические рекомендации. ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России. М., 2011.
4. Федеральный закон № 61 от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
5. Приказ Минпромторга России № 916 от 14.06.2013 г. «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».
6. Постановление Правительства РФ № 686 от 06.07.2012 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств».
7. Постановление Правительства Российской Федерации № 1314 от 3 декабря 2015 года «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики». Постановление принято вместе с Правилами организации и проведения инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики, а также выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств этим требованиям.
8. Постановление Правительства РФ №1025 от 28.09.2015 «О внесении изменений в Положение о Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации».
9. 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».
10. Федеральный закон № 294-ФЗ от 26.12.2008 «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля».
11. European Medicines Agency. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (EMA/572454/2014). October 2014; Rev 17: 36.
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).
13. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.
14. Inspection of pharmaceutical manufacturers. Annex 2, WHO Technical Report Series 823, 1992.
15. Pre-approval inspections. Annex 7, WHO Technical Report Series 902, 2002.
16. Приказ Росстандарта № 1391-ст от 28.09.2015 «ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования».
17. Pharmaceutical CGMPs for the 21st century – a risk-based approach. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. September, 2004.
18. A Recommended Model for Risk-Based Inspection Planning In the GMP Environment. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. PI 037-1. January, 2012.

REFERENCES

1. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO. Annex 7. WHO Technical Report Series, № 937, 2006.
2. The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Public Law 98-417). Sept. 24, 1984, USA.
3. The team of authors. Evaluation of the bioequivalence of drugs. Methodical recommendations. FGBY NCESMP MoH of Russia, Moscow 2011.

4. Russian Federal Law № 61-FZ dated 12.04.2010 «On the Regulation of the Medicines».
5. The Order of the Ministry for Industry and Trade of the RF № 916 dated 14.06.2013 «On the Approval of Drug Manufacturing and Quality Control Organization Rules».
6. The RF Government resolution № 686 dated 06.07.2012 «On approval of the Regulations on licensing of production of medicines».
7. The Government Decree № 1314 dated 3 December 2015 «On Determining Compliance of Drug Manufacturers to Requirements of Good Manufacturing Practice». The decree was accepted with Rules of organization and conduction of inspections of drug manufacturers for compliance with good manufacturing practice, as well as issuing conclusions on drug manufacturer compliance with the requirements.
8. The RF Government decree № 1025 from 28.09.2015 «On amendments to the Statute on the Ministry of industry and trade of the Russian Federation».
9. Order of the Ministry of industry and trade of Russia № 9 from 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) the requirements of the rules of good manufacturing practice and limit the amount of payment for the provision of such services».
10. Federal law of 26.12.2008 № 294-FZ. «On protection of rights of legal entities and individual entrepreneurs in exercise of state control (supervision) and municipal control».
11. European Medicines Agency. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (EMA/572454/2014). October 2014; Rev 17: 36.
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).
13. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.
14. Inspection of pharmaceutical manufacturers. Annex 2, WHO Technical Report Series 823, 1992.
15. Pre-approval inspections. Annex 7, WHO Technical Report Series 902, 2002.
16. The order of Rosstandart № 1391-PT 28.09.2015 from «GOST R ISO 9001-2015. National standard of the Russian Federation. The quality management system. Requirements».
17. Pharmaceutical CGMPs for the 21st century – a risk-based approach. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. September, 2004.
18. A Recommended Model for Risk-Based Inspection Planning In the GMP Environment. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. PI 037-1. January, 2012.

Сведения об авторе:

Мешковский Андрей Петрович

доцент кафедры промышленной фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, член экспертно-консультативного совета ВОЗ по проблеме «Международная фармакопея и фармацевтические препараты»

Адрес для переписки:

117418, Москва, Нахимовский пр., д. 45

Телефон: +7 (916) 312-9747

E-mail: meshkovskij@mail.ru

About the author:

Meshkovskiy Andrey Petrovich

Associate Professor at the Department of Industrial Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Member of the WHO Expert Advisory Board on the International Pharmacopoeia and Pharmaceutical Preparations

Address for correspondence:

45, Nahimovsky Pr., Moscow 117418

Tel: +7 (916) 312-9747

E-mail: meshkovskij@mail.ru