



Декларация о правилах

29 февраля 2016 г.

Оптимальные стратегии контроля устраняют необходимость в излишних испытаниях фармацевтической продукции

Вводная информация

С целью обеспечения качества и безопасности лекарственных препаратов национальными органами регулирования в сфере обращения лекарственных средств (NMRA) многих стран внедрены (или планируются к внедрению) требования к испытаниям при импорте фармацевтических, биологических (или биотехнологических) и вакцинных препаратов, ввозимых в страну. В прошлом такие требования проведения испытаний могли быть необходимы, чтобы не допустить сбыта небезопасных или не соответствующих требованиям лекарственных препаратов. Однако в настоящее время фармацевтической, вакцинной и биотехнологической отраслями разработаны и внедрены надежные системы менеджмента качества, гарантирующие подлинность, безопасность, чистоту и требуемое содержание действующего вещества лекарственных препаратов в ходе всего процесса производства и реализации через международные каналы сбыта, что устраняет необходимость в таких излишних испытаниях.

Основные тезисы

Повторный контроль качества при импорте фармацевтической, биологической (или биотехнологической) и вакцинной продукции на уровне страны (или «испытания при импорте») вряд ли повышает степень охраны здоровья населения. Он может быть причиной задержек выпуска партий продукции, сокращения остающегося срока годности и вследствие этого повышения риска нехватки лекарственных препаратов. Он также не предотвращает ввоз контрафактной продукции. И наконец, он создает неизбежные трудности для национальных органов регулирования в сфере обращения лекарственных средств, фармацевтической промышленности и национальных систем здравоохранения, как было признано несколькими компетентными органами, принявшими меры к сокращению объемов испытаний при импорте. Испытания при импорте не должны быть обязательны в рабочем порядке по перечисленным ниже причинам.

**International
Federation of
Pharmaceutical
Manufacturers &
Associations**
(Международная
федерация
фармацевтических
производителей и
ассоциаций)

Chemin des Mines 9
P.O. Box 195
1211 Geneva 20
Switzerland
(Швейцария)

Тел.: +41 22 338 32 00
Факс: +41 22 338 32
99
www.ifpma.org

1. Производителями внедрен надлежащий контроль их производства за счет мер производственного контроля, валидации процесса производства и выпускающего контроля в соответствии с всемирно признанными стандартами надлежащей производственной практики (GMP).
2. Внедрены и исполняются в обязательном порядке надежные системы менеджмента качества (СМК), включая надлежащие стратегии валидации, контроля и менеджмента рисков при обработке, хранении, транспортировке и сбыте готовых лекарственных препаратов согласно стандартам надлежащей дистрибьюторской практики (GDP).
3. Достаточность надзора за качеством со стороны производителя гарантируется требованиями к отчетности, а также регулярными внутренними ревизиями и проверками уполномоченными национальными органами регулирования в сфере обращения лекарственных средств с подтверждением достаточности внедренных процедур и выполнения требований разрешения на выпуск продукции.
4. Испытания при импорте не повышают безопасность пациентов. Внедрение испытаний при импорте в практику показало, что процент продукции, отбракованной по результатам таких повторных испытаний в странах-импортерах, ничтожен (если вообще имеется).
5. Испытания при импорте создают риски для пациентов вследствие прерываний в утвержденной цепи поставок и потенциальных задержек в движении товаров и доступе пациентов к важным лекарственным средствам.
6. Увеличение времени цикла, обусловленное испытаниями при импорте, приводит к значительному сокращению оставшегося срока годности препаратов, а также неоправданно увеличивает запас подкарантинных материалов.
7. Испытания при импорте не устраняют озабоченность в отношении контрафактной продукции. В тех случаях, когда существует повышенный риск или озабоченность в отношении контрафактной продукции, эту проблему можно решить путем испытаний в рамках пострегистрационного надзора (что не является темой обсуждения в данной публикации).

В случаях, когда испытания при импорте являются требованием законодательства, национальными органами регулирования в сфере обращения лекарственных средств должны быть предусмотрены процедуры отмены действия требований. Для устранения избыточных испытаний при импорте следует считать достаточными подходы, основанные на оценке рисков, например оценку удовлетворительных результатов проверки уполномоченными органами соответствующей страны на производственном участке.

В данной декларации кратко изложены научные и нормативно-правовые основания для исключения требования испытаний при импорте, а также освещены проблемы этой практики, включая ту проблему, что такие испытания могут быть причиной значительной задержки в поставках важных лечебных и профилактических лекарственных средств и дополнительных связанных с этим рисков для пациентов.

Непрерывный контроль посредством надлежащей практики обеспечения качества

Признавая то, что в прошлом имели место пробелы, современные производители фармацевтической продукции в настоящее время обеспечивают жесткий контроль производства своих препаратов благодаря более совершенному пониманию процессов, надлежащему

производственному контролю, широкомасштабным мерам по валидации технологических процессов и продукции, достижениям в аналитических методах и современным системам контроля изменений в рамках комплексных СМК. Эти стратегии контроля выходят далеко за пределы собственных производственных мощностей производителя. Например, производится аттестация и валидация холодильных цепочек, включая влияние возможных воздействий температуры на установленные сроки хранения лекарственного препарата (например, исследования стабильности при транспортировке). И наконец, надежно контролируется сбыт продукции за счет внедрения, например, идентификации по серийным номерам и мер контроля вскрытия упаковки. Благодаря всем этим мерам обеспечивается соответствие лекарственного препарата зарегистрированным спецификациям на протяжении всей цепи поставок с этапа производства в стране-экспортере до этапа импорта, хранения и реализации препарата в стране-импортере.

Понимание значимости эффективных мер контроля во всей цепи поставок стало основанием для исключения рядом национальных органов регулирования в сфере обращения лекарственных средств, в том числе в Бразилии (ANVISA), США (Управление США по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств, FDA) и Украине (Министерство здравоохранения Украины) излишних испытаний для определенных биологических препаратов. Аналогично этому исключены излишние испытания при импорте низкомолекулярных веществ (в рамках разрешения на проведение клинического исследования) в Китай (SFDA).

При обсуждении вопроса изменения правил с целью исключения излишних испытаний (выпуск отдельных партий) регуляторы FDA США определили, что «после того как предприятие продемонстрировало способность систематически выпускать приемлемые партии, нет необходимости проверять приемлемость каждой произведенной партии для выпуска» [1]. FDA отметило, что исключение требования проводить эти испытания даст возможность «значительно экономить время и ресурсы как отрасли, так и управления», не создавая никакого дополнительного «значительного риска для здоровья населения» [2].

Общепринятый надзор со стороны уполномоченных органов

В дополнение к внутреннему надзору производителя (самостоятельным проверкам и ревизиям согласно плану СМК) внешним надзором (регулярными проверками со стороны национального органа регулирования в сфере обращения лекарственных средств соответствующей страны) сертифицируется достаточность систем качества производителя и, таким образом, соответствие спецификациям продукции, зарегистрированным в соответствующих странах, а также надежность его утвержденной цепи поставок.

В нескольких отчетах, в том числе в презентации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от имени IFPMA [3], подчеркивается, что за последнее десятилетие объем проверок во всем мире вырос, так как все большее число стран вводят регулирование лекарственных, биологических (или биотехнологических) и вакцинных препаратов в своей юрисдикции. Основываясь на результатах проверок, национальные органы регулирования в сфере обращения лекарственных средств могут быть уверены в том, что производственный участок, а также соответствующая СМК и связанные с ней процедуры (включая распределение продукции) находятся под контролем. Такой надзор дает уверенность в том, что изготавливаемая продукция безопасна и соответствует стандарту высокого качества в соответствии с требованиями и спецификациями, предусмотренными разрешениями на производство. В результате этого технологии производства, процедуры выпуска продукции (включая испытания готовой продукции) и утвержденные цепи сбыта находятся под более

пристальным вниманием национальных органов регулирования в сфере обращения лекарственных средств, чем когда-либо ранее. Кроме этого, растущие требования к ежегодной отчетности и сообщениям о нежелательных явлениях, а также меры обеспечения выполнения правил и расширяющийся обмен информацией между национальными органами регулирования в сфере обращения лекарственных средств дают регуляторам гораздо большую уверенность в производственных методах и системах менеджмента качества производителей.

Вдобавок к этому, рядом отраслевых групп (в частности EFPIA, ISPE, PDA [4, 5]), национальными органами регулирования в сфере обращения лекарственных средств) и всемирными организациями (такими как ВОЗ, PIC/S, МКГ, АСЕАН, АТЭС) в сотрудничестве с регулируемыми органами была проведена совместная работа по согласованию и стандартизации процедуры утверждения (регистрации) и контроля обращения лекарственных средств, а также стандартов GMP и GDP (включая надлежащую практику хранения — GSP). Благодаря этим усилиям по согласованию и сотрудничеству процедуры подачи документов, методы производства и сбыта в различных странах мира становятся более стандартизированными, что обеспечивает большой поток информации и понимание рисков (с контрольными мерами по их устранению) между национальными органами регулирования в сфере обращения лекарственных средств.

Повторные испытания: трудности, проблемы и риски

Надежность и устойчивость цепи поставок являются важными составляющими доступа пациентов к препаратам [6]. Сбои могут быстро привести к дефициту лекарственных средств или появлению контрафактной продукции [7, 8]. Испытания при импорте могут оказывать значительное негативное влияние на цепь поставок продукции.

1. Повторные испытания означают сокращение времени на движение товаров по сбытовой цепи и их применение у пациентов [9]. Неудивительно, что испытания при импорте требуют значительных затрат времени и могут становиться причиной ограничения или задержки доступа пациентов к лекарственным средствам. В недавнем исследовании испытаний при импорте было установлено, что задержки составляют до 22 недель (приблизительно пять месяцев) [10]. Время, затрачиваемое на испытания и выпуск партии препарата, существенно укорачивает период, в течение которого можно препарат реализовать до истечения срока годности. Также следует учитывать время, затрачиваемое в случае ошибочных результатов проверки соответствия спецификациям, что может приводить к перерывам в поставках препаратов, возникновению дефицита лекарственных средств и исчерпанию запасов.
2. Испытания при импорте могут создавать значительные проблемы в цепях поставок для страны, в том числе трудности с товарными запасами и в работе с образцами. Кроме этого, смягчение строгости цепи обеспечения сохранности испытательных образцов может повысить риск утраты или некорректного направления образцов.¹ Этот риск сведен к минимуму при отсутствии сбоев в реализации надежных правил GDP [11]. Таким образом, сложность утвержденной цепи поставок продукции и менее строгая цепь обеспечения сохранности испытательных образцов могут стать причиной повышенного риска для пациентов.

¹ В случаях, когда отбор образцов, хранение (например, на таможенных складах) и (или) испытания не контролируются изготовителем.

3. Испытаниями при импорте контролируется только утвержденная цепь поставок во время импорта продукции. Однако риск для пациентов создается вследствие незаконного импорта препаратов по множеству различных маршрутов (например, параллельная торговля и штучные поставки). Помимо этого, испытания при импорте не обеспечивают контроля каналов распределения препаратов внутри страны по аптекам и другим источникам отпуска лекарственных средств и в конечном итоге контроля их попадания к пациентам.
4. Дополнительные испытания продукции могут быть дорогостоящими, сложными во внедрении и выполнении, особенно в случае биотехнологических и вакцинных препаратов. Вследствие этого в случае обязательности проведения испытаний государственными службами каждой стране придется выделять значительные ресурсы на оборудование и персонал для производства таких испытаний, что может быть крайне сложным с учетом характера целого ряда лабораторных анализов (например, анализов биологической активности). Государственные лаборатории могут не располагать необходимым оборудованием (например, собственными приборами для того или иного метода) и материалами биологического происхождения (например, индикаторными клетками, антителами), так как многие из этих количественных анализов подвержены вариабельности, если принимающей лаборатории одновременно не будет передана специальная технология и средства для аналитического метода.

Необходимость в процедурах отмены действия требований

Рекомендуется, чтобы национальные органы регулирования в сфере обращения лекарственных средств либо изъяли требования испытаний при импорте, либо предусмотрели исключения из требования проведения испытаний при импорте при четко определенных условиях, используя для этого оперативные процедуры отмены действия требований в случаях, когда продемонстрировано прохождение надлежащих процедур контроля при производстве и сбыте. Если нормативно-правовая база не допускает отмены действия требований, рекомендуется внесение изменений в требования законодательства, которые позволят делать исключения из требований испытаний при импорте. Подробное обоснование и предлагаемая документация для подкрепления отмены действия требований испытаний при импорте представлены в [приложении](#).

Само собой разумеется, что испытания для идентификации при импорте являются правильным подходом. В случае если действующее законодательство требует повторного проведения при импорте испытаний, предусмотренных при выпускающем контроле, заявитель должен иметь возможность согласовать с национальным органом регулирования в сфере обращения лекарственных средств сокращенные технические требования при импорте с акцентом на испытания для идентификации продукции.

Испытания при импорте: устаревшая практика?

Учитывая наличие согласованных на глобальном уровне правил надлежащей практики обеспечения качества (например, GMP и GDP), а также комплексного надзора с использованием СМК и со стороны национальных органов регулирования в сфере обращения лекарственных средств, испытания при импорте становятся устаревшей практикой [12]. Результаты недавнего исследования показывают, что испытания при импорте не приносят ничего полезного в обеспечение качества или безопасности лекарственных средств (при условии что осуществляется

непрерывный контроль продукции в соответствии с правилами GMP и GDP) [10]. Авторами было установлено, что доля выбракованных партий составила 0,005 % (при 18 616 повторных испытаниях, выполненных за один год, была отбракована одна партия).

Кроме этого, испытания при импорте не позволяют обнаружить контрафактную продукцию, так как испытания производятся на пункте ввоза в страну и не отражают дополнительные риски, связанные с незаконными каналами сбыта. Эти угрозы, тем не менее, представляют преобладающую на сегодняшний день озабоченность [13], которая дополнительно акцентируется вышеупомянутым ничтожным процентом отбраковки в рамках контроля качества при импорте. К счастью, эти угрозы уже учитываются благодаря испытаниям в рамках пострегистрационного надзора. Испытания этой категории (не являющейся темой для обсуждения в рамках данной публикации) дают возможность обнаруживать контрафактную продукцию, а также несанкционированные или альтернативные виды импорта (например, интернет-аптеки, параллельную торговлю), так как ими охватываются локальные каналы сбыта [14,15].

Выводы

Во многих случаях испытания при импорте излишни. Поэтому в случаях, когда производитель или производственное предприятие, выпускающее лекарственный, биологический (или биотехнологический) или вакцинный препарат:

1. представляет свидетельства того, что его системы производства, испытаний и хранения или сбыта хорошо контролируются и валидированы;
2. внедрило надлежащую СМК [16,17] для надежного соответствия требованиям;
3. находится под регулярным контролем независимого ревизионного органа и всемирно признанных органов надзора (например, члены PIC/S) или органов надзора других уполномоченных национальных органов регулирования в сфере обращения лекарственных средств (например, как описано в процедуре ВОЗ «Certificate of Pharmaceutical Product» — CPP [18]),

у национального органа регулирования в сфере обращения лекарственных средств страны-импортера должна иметься уверенность в том, что препарат безопасен, высокого качества и соответствует зарегистрированным спецификациям. На основании этого такому производителю должна быть предоставлена возможность воспользоваться правом на исключение излишних испытаний при импорте.

Библиографический список

- [1] US FDA, Reinventing the Regulation of Drugs Made from Biotechnology (1995).
- [2] US FDA, Interim Definition and Elimination of Lot-by-Lot Release For Well-Characterized Therapeutic Recombinant DNA-Derived and Monoclonal Antibody Biotechnology Products, Fed. Reg. 60 (236), 63048-63049 (Dec. 08, 1995).
- [3] IFPMA, Global GMP Inspection Landscape – Industry Point of View and the Way Forward (2010). www.ifpma.org/fileadmin/content/Quality/Inspections/Foreign_inspections_IFPMA_presentation_2010.pdf
- [4] PDA, Guidance for Good Distribution Practices (GDPs) for the Pharmaceutical Supply Chain. Technical Report No. 52 (2011).
- [5] PDA, Stability Testing to Support Distribution of New Drug Products. Technical Report No. 53 (2011).
- [6] IFPMA, Taking a Leap toward Global Supply Chain Efficiency (2015). http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2015/Taking_a_Leap_Toward_Global_Supply_Chain_Efficiency.pdf
- [7] Definition of counterfeit medicines agreed at the WHO IMPACT meeting in Hammamet, Tunisia (December 2008). <http://www.ifpma.org/global-health/counterfeits/definition.html>
- [8] IFPMA, Ten Principles on Counterfeit Medicines (2013) (http://www.ifpma.org/uploads/media/IFPMA_ten_principles_on_counterfeit_2013.pdf)
- [9] IFPMA, The Complex Journey of a Vaccine (2014). http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2014/IFPMA_Complex_Journey_Vaccine_Publication_2014.pdf
- [10] Garbe JHO, Ennis K, Furer GM, Jacobs MG, Roenninger SK (2015) Import Testing of Pharmaceutical Products Has Limited Safety Benefits and Can Add Risk to Patients. Pharmaceutical Technology Europe. 27(8):s6 - s20. <http://images2.advanstar.com/PixelMags/pharma-tech-eu/digitaledition/08-2015-sp.html#6>
- [11] WHO, Good distribution practices for pharmaceutical products, Annex 5. Technical Report Series 957 (2010).
- [12] Roenninger, SK. and Garbe JHO (2016), Import Testing turned into an unnecessary limitation for patient access to medicines as risks are managed effectively. Submitted for publication.
- [13] FIP-IFPMA, The threat of false friends (2012). http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2012/FIP-IFPMA_brochure_The_threat_of_false_friends_Joining_efforts_to_protect_patients_against_online_sales_of_fake_medicines.pdf
- [14] Garbe JHO and Roenninger SK (2015) The Value of Import Testing versus Surveillance Testing. PDA Letter. LI(8):34.
- [15] Ennis, K and Elder, D (2015) Importation testing: an unnecessary burden on industry? European Pharmaceutical Review. 20(5):5.
- [16] ICH, Q10: Pharmaceutical Quality System (2008).
- [17] EC Guidelines EudraLex, Vol. 4, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (2010).

[18] WHO, Guidelines on the implementation of the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce.

Дополнительная информация

1. Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S), www.picscheme.org
2. Веб-сайт Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (МКГ), www.ich.org
3. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), www.who.int
4. Ассоциация государств Юго-Восточной Азии (АСЕАН), www.aseansec.org
5. Азиатско-Тихоокеанское экономическое сотрудничество (АТЭС), www.apec.org
6. Портал по испытаниям при импорте IFPMA, www.ifpma.org

Приложение. Обоснование и документация для подкрепления отмены действия требований испытаний при импорте

В обосновании заявления об освобождении от требований может содержаться (помимо прочего) следующая информация.

- Применяемый в настоящее время принцип контроля на участке (участках) производства, упаковки и испытаний, а также то, что каждому территориальному подразделению в настоящее время разрешено поставлять продукцию, соответствующую действующим требованиям надлежащей производственной практики (GMP), надлежащей дистрибьюторской практики и нормативно-правовым обязательствам.
- Обзорная информация о национальных органах регулирования в сфере обращения лекарственных средств, которыми производилась проверка указанных территориальных подразделений и было дано разрешение на поставку продукции в рамках, предоставленных независимым правомочным лицом (ответственным лицом или уполномоченным лицом).
- Информация о принципе контроля транспортировки товаров и их движения по сбытовой цепи в страну и на территории страны, в которой подается заявление, который (принцип) обеспечивает надежность качества продукции по всей цепи поставок.
- Информация о проверках, которые проходят грузы по прибытии, и о механизмах оценки влияния непредвиденных событий (например, воздействий температур, если уместно) для получения заключения о том, что в канале доставки надежно обеспечивалась сохранность грузов и характеристики качества продукции были сохранены на том уровне, который подтвержден в сертификатах анализа, полученных из экспортирующего производственного участка.

В составе документации для подкрепления заявления может быть представлено (помимо прочего) следующее.

- Спецификации готового изделия (препарата) (образец для соответствующей страны).
- Сертификат анализа продукции, в котором отражены зарегистрированные граничные значения (образец для соответствующей страны).
- Сертификаты GMP для участков производства, испытаний, упаковки и выпуска; дополнительные сертификаты (например, «Паспорт экспортируемого фармацевтического продукта» ВОЗ — Certificate of Pharmaceutical Product, CPP), в соответствующих случаях.
- Общая информация о порядке аттестации используемой транспортной тары (системы) или оценки рисков для обоснования правильности транспортировки при неконтролируемых условиях.
- Информация о проверках качества получаемых грузов.

Рекомендуем ознакомиться с экземпляром *Типового заявления об отмене действия требований испытаний при импорте* на [веб-странице](#).

Информация об IFPMA

IFPMA представляет научно-исследовательские фармацевтические компании и ассоциации во всем мире. Занятые в научно-исследовательской фармацевтической промышленности 2 миллиона специалистов изучают, разрабатывают и предоставляют лекарственные средства и вакцины, улучшающие жизнь пациентов всей планеты. IFPMA находится в Женеве и официально связана с ООН, обеспечивая ее необходимыми экспертными знаниями в своей отрасли, позволяющими медицинской общественности в общемировом масштабе находить решения, улучшающие здоровье населения Земли.

IFPMA координирует глобальные инициативы, в том числе: [Developing World Health Partnerships](#) (Партнерство IFPMA по здравоохранению в развивающемся мире), изучающее и выявляющее тенденции для программ долгосрочного партнерства научно-исследовательских компаний и ассоциаций отрасли с целью улучшения здоровья в развивающихся странах, [Code of Practice](#) (Свод правил) IFPMA, устанавливающий этические стандарты продвижения лекарственных средств.