

Класифікація зауважень згідно настанови
PIC/S PI 040-1

Classification of GMP deficiencies in accordance with
PIC/S guidance

17 вересня 2019

Денис Островной
Тренер - консультант з GMP

Настанова націлена на:

- класифікацію зауважень на основі аналізу ризиків
- забезпечення узгодженості підходів між інспекторами
- проінформувати фарм. галузь про принципи класифікації зауважень
- забезпечити прозорість класифікації зауважень
- дати приклади класифікації зауважень
- спростити міжнародний аналіз тенденцій за зауваженнями
- посилити комунікацію та обмін інформацією між інспекторами

Критичне порушення:

- порушення, що спричиняє або веде до високої ймовірності виробництва лікарського засобу, який шкідливий для людини
- виникає якщо виробник вчинив шахрайство, неправильне представлення або фальсифікацію продукції чи даних
- може складатися з декількох пов'язаних зауважень, жодне з яких сам по собі не може бути "критичним", але разом можуть бути класифіковані як критичне зауваження

Суттєве порушення:

- не є критичним
- призвело або може призвести до виробництва лікарського засобу, який не відповідає вимогам реєстраційного досьє
- не додержуються вимоги належної виробничої практики
- невідповідна процедура випуску серій
- уповноважена особа неналежно виконує свої обов'язки
- комбінація декількох несуттєвих порушень

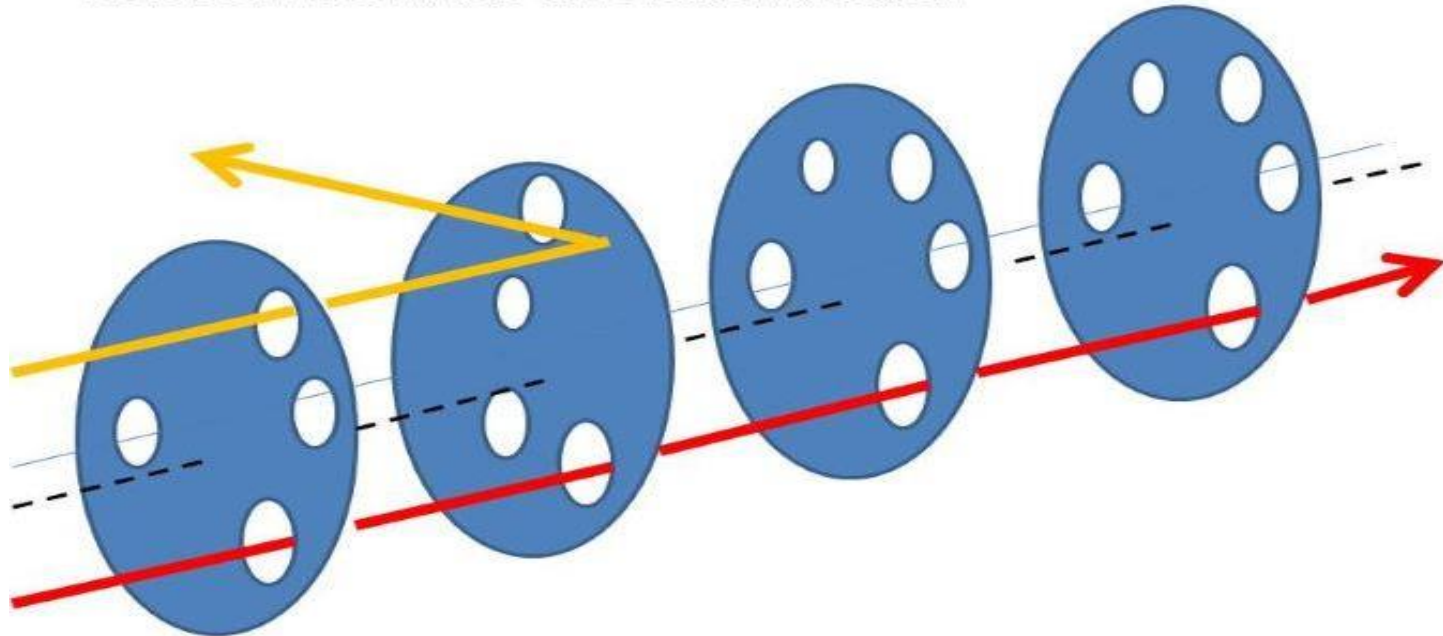
В даній презентації під реєстраційним посвідченням мається на увазі:

- Реєстраційне посвідчення
- Дозвіл на проведення клінічних випробувань
- Специфікація продукту, фармакопея або досьє

Несуттєве

Несуттєве порушення - порушення вимог GMP, яке не належить до критичних або суттєвих порушень (така класифікація присвоюється, якщо невідповідність оцінена як **така** або якщо не вистачає інформації для оцінки невідповідності як критичної чи суттєвої);

Reason's Swiss Cheese Model



Кожна дірка в шматочку - окрема помилка.

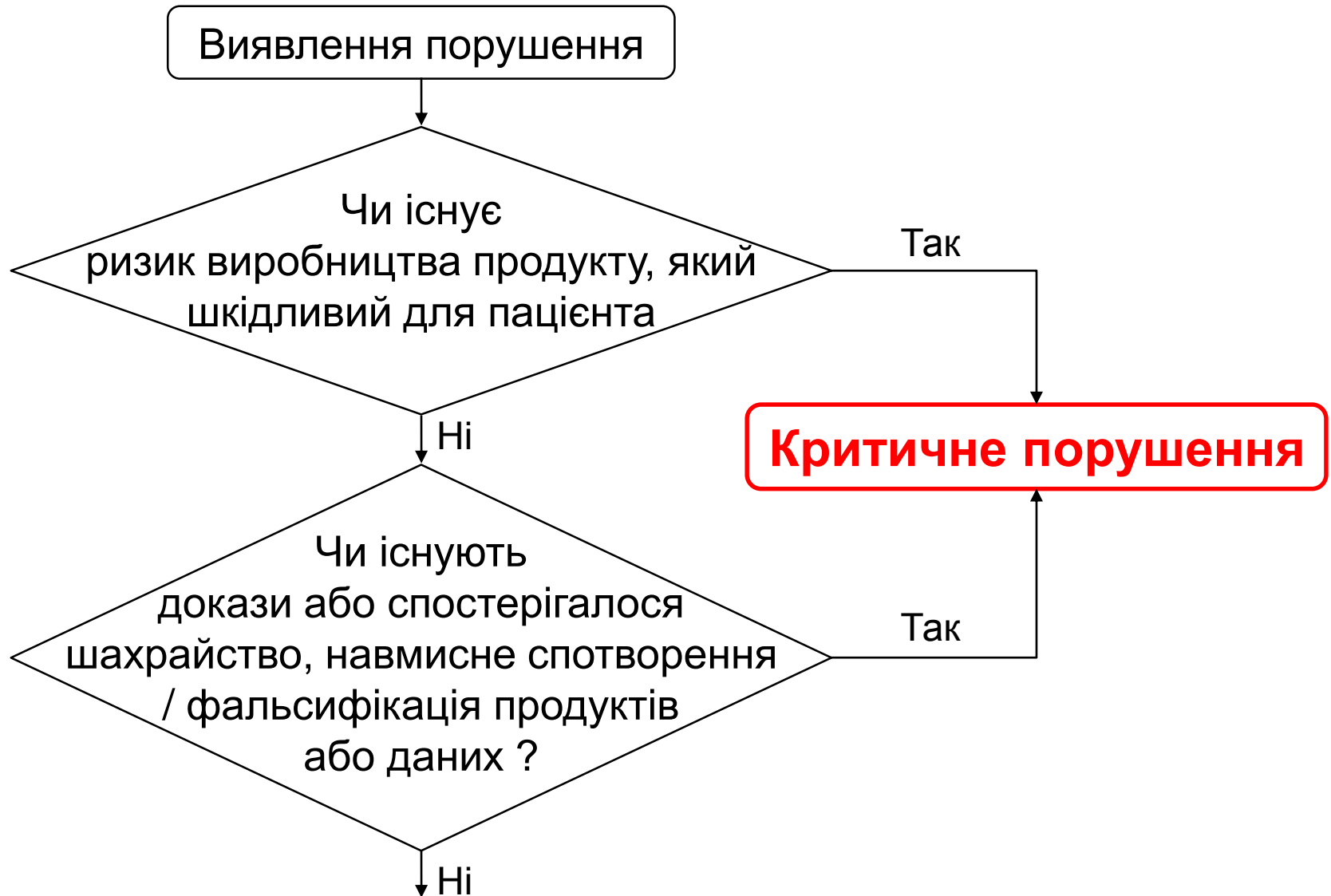
Таких «дірок» багато в будь-якій системі на кожному з рівнів, вони знаходяться в різних місцях і мають різний ступінь потенційного ризику

Однак наступний рівень (скибка), в якому немає проблеми на тому ж місці, захищає всю систему

Класифікація порушення

При класифікації порушення як «Критичне» інспектори повинні визначити чи існують чіткі докази, враховуючи ризик шкоди, як зазначено у визначенні (приклад наведений у блок-схемі, рисунок 1). Коли «Критичне» порушення не є чітко очевидним, порушення може бути оцінене як «Критичне», «Суттєве» або «Несуттєве». Необхідно визначити класифікацію, за якою можна дотримуватися зазначених нижче вказівок.

Класифікація порушення



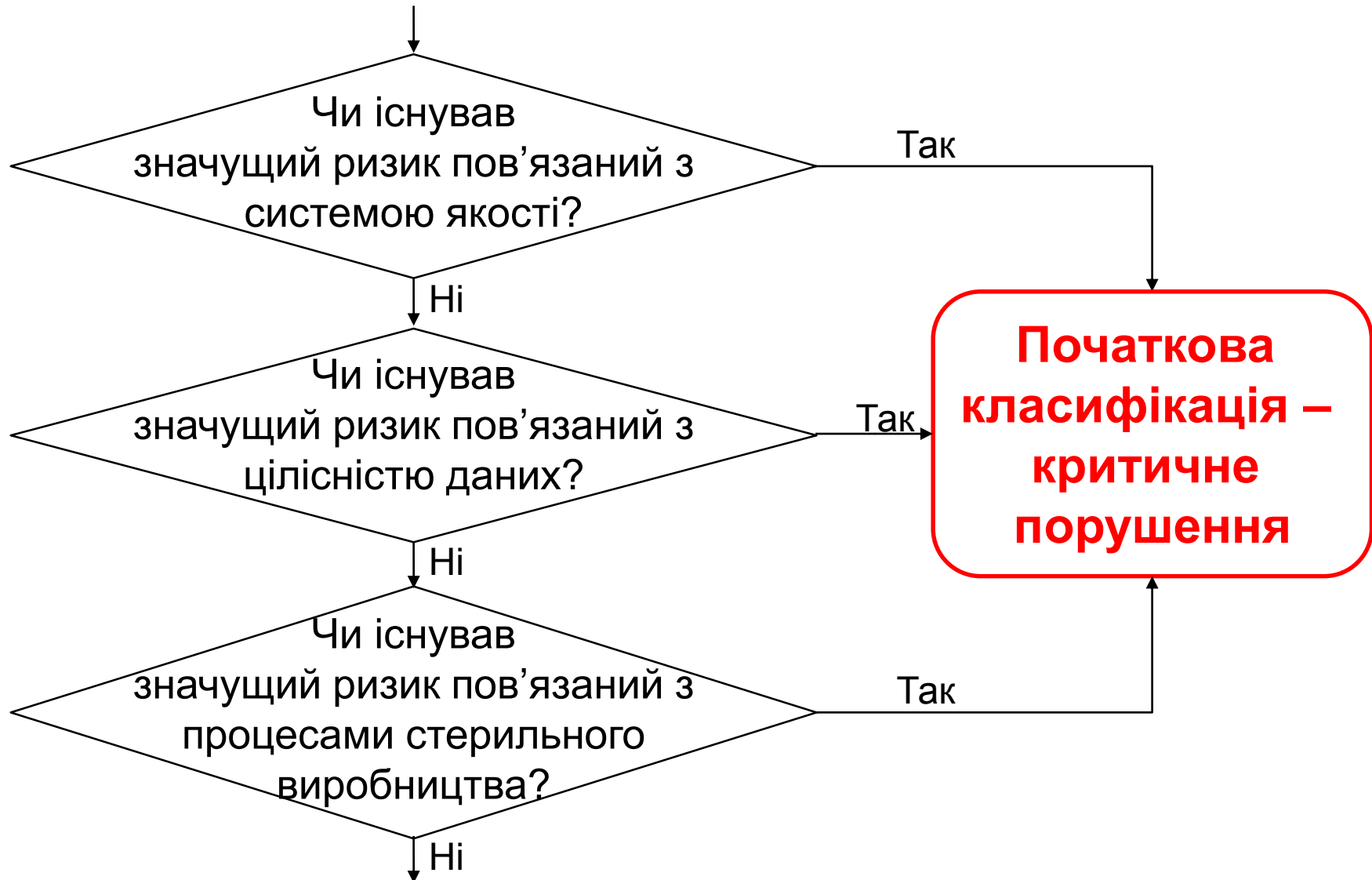
Класифікація порушення



Комплексна оцінка класифікації порушення. Крок 1

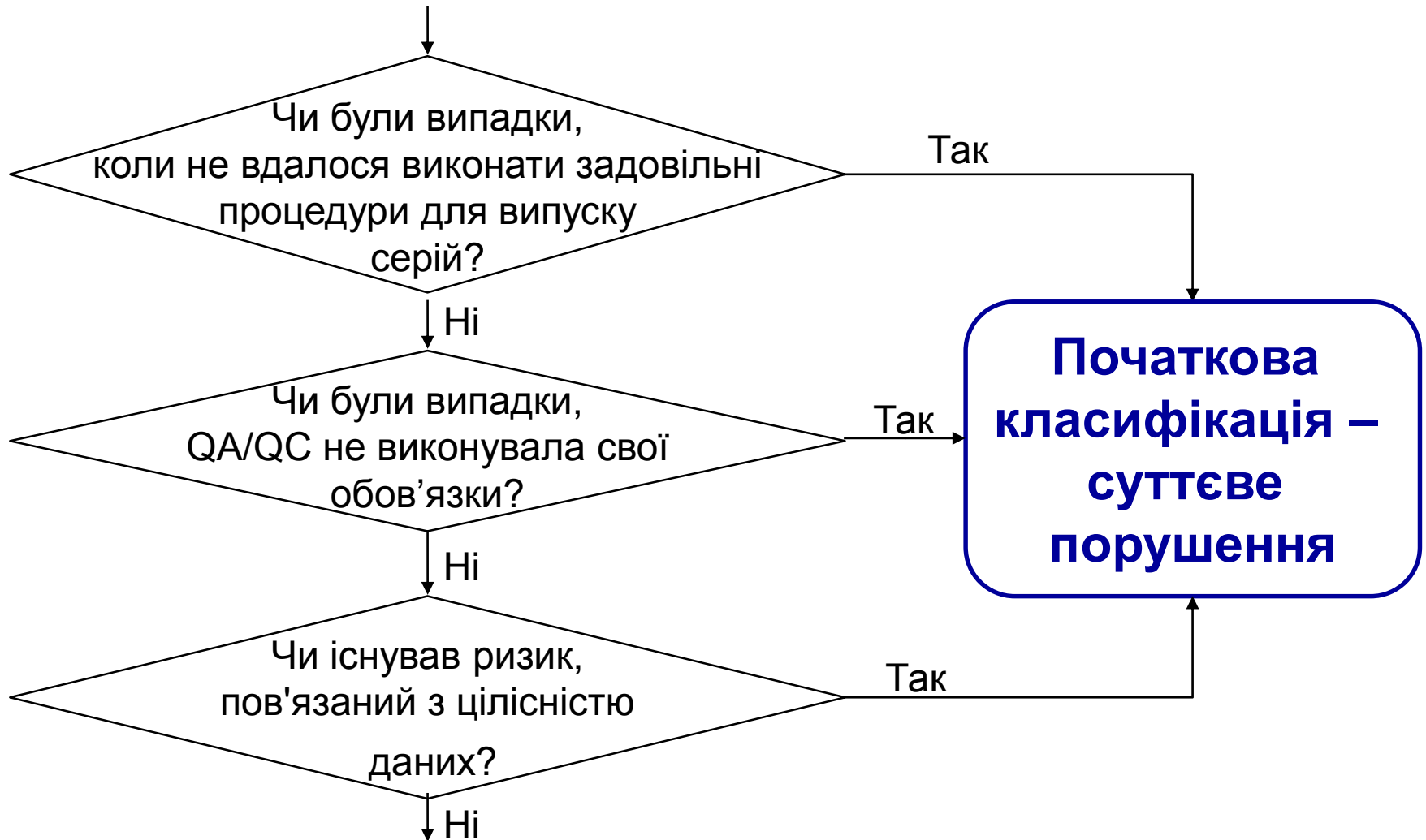


Комплексна оцінка класифікації порушення. Крок 2





Комплексна оцінка класифікації порушення. Крок 4



Початкова класифікація – Несуттєве порушення



Оцінка факторів що зменшують або збільшують ризики

Фактори збільшення ризику:

- повторне порушення
- група порушень
- ризик, пов'язаний з продуктом
- нездатність керівництва виробника визначити та вжити обґрунтованих заходів для зменшення ризику для пацієнта до прийнятного рівня для продукції, що перебуває в дистрибуції

Фактори, що знижують ризик:

- мінімізація ризику, пов'язаного з продуктом
- мінімізація ризику шкоди для пацієнта
- інші фактори зниження ризику
- дії, вжиті виробником, наприклад, план попереджувальних і коригувальних дій для зниження ризику
- Наявна вторинна система, яка може мінімізувати ризику, пов'язані з порушеннями
Наприклад, кваліфікована система пакування яка забезпечує 100% контроль кожного упакованого продукту, може розглядатися як фактор, що знижує ризик для порушення, пов'язаного головним чином з друкованими матеріалами, що зберігаються невідповідно, що може призвести до переплутування.

Приклади критичних порушень:

- Відсутність валідації стерилізації (стосується всіх стерильних продуктів)
- Відсутність належних заходів контролю, що призводять до фактичного або значного ризику перехресної контамінації, що перевищує максимально допустимий рівень впливу у наступних продуктах
- Докази зараження паразитами/шкідниками
- Фальсифікація або хибне подання результатів аналізів чи записів
- Неможливість забезпечити якість та/або ідентичність вихідної сировини

- Відсутність основних документів щодо виготовлення серії
- Відсутність, фальсифікація або хибне подання записів щодо виробництва та пакування
- Не проведена валідація системи водопостачання для стерильних продуктів
- Не проведена валідація системи вентиляції та кондиціювання повітря для стерильних продуктів
- Непридатні приміщення з високим або ймовірним ризиком контамінації
- Відсутні підтвердження, що процедури відкликання були дотримані

- Не проведена валідація для критичних процесів (застосовується до всіх лікарських засобів, але може бути перекваліфіковане в «критичне» для продуктів з низькою дозою/сильнодіючих; зокрема для процесів стерилізації для стерильних продуктів).
- Відсутність або явно неналежна фільтрація повітря (застосовується до всіх виробників лікарських засобів – може бути перекваліфіковане в «критичне», коли забруднюючі речовини можуть становити проблему безпеки ЛЗ та є «критичними» для стерильних лікарських засобів).

- Відсутні або неефективні заходи контролю, що забезпечують належну впевненість у тому, що перехресна контамінація буде контролюватися у відповідних межах допустимого впливу на здоров'я для наступних продуктів (буде «критичним», якщо перехресна контамінація перевищує чи може перевищити допустимий рівень впливу).
- Пошкодження (отвори, тріщини, відшаровування фарби) на стінах/стелі у виробничих приміщеннях, де продукт знаходиться в нестерильних зонах.
- Конструкція виробничих зон, не дозволяє ефективно проводити очищення

- Відсутні місця відбору проб вихідної сировини для виробників лікарських засобів (якщо вжито належних запобіжних заходів, можна класифікувати як «Несуттєве»).
- Арматура в санітарному виконанні не використовується в обладнанні для виробництва рідин / кремів
- Обладнання, що зберігається, не захищено від забруднення.
- Особи, відповідальні за контроль якості/виробництво, не відповідають кваліфікації за освітою, компетентністю та досвідом.
- Неналежна початкова та поточна підготовка персоналу та/або відсутність записів з навчання.

- Процедури очищення не документовані та/або відсутні записи про очищення
- Не проведена валідація процедури очищення виробничого обладнання
- Скорочено контроль якості вхідної сировини без відповідних підтверджуючих даних від постачальників.
- Не проведена валідація аналітичних методів
- Не проведена валідація складних виробничих процесів для некритичних продуктів.
- Незатверджені/ не документовані зміни до технологічної інструкції
- Відхилення від інструкцій не схвалені.

- Відсутня або неналежна програма самоінспекцій
- Продукт перероблений без належного схвалення
- Немає системи/ процедури розгляду скарг або повернення продуктів
- Неналежне випробування/тестування пакувальних матеріалів
- Немає поточної програми випробування стабільності та/або недоступні дані про стабільність для всіх продуктів
- Недостатнє освітлення у виробничих зонах або зонах контролю
- Не ідентифіковані контейнери, з яких були відібрані проби

- Не здійснюється моніторинг і відсутня аварійна/сигнальна система сигналізації щодо значень температур для критичних зон зберігання з контролем температур
- Неналежна система управління змінами
- Неналежна система управління відхиленнями
- Не виконуються розслідування стосовно аварійних сигналів та виходів температури за межі відхилень від вимог щодо зберігання та транспортування

Ризик-орієнтована методологія
планування інспекцій згідно настанови
PIC/S PI 037-1

Model for risk-based inspection planning
in the GMP environment
PIC/S PI 037-1

На основі аналізу ризиків визначається:

- Періодичність інспектування
- Тривалість інспектування
- Кількість інспекторів
- Обсяг робіт при підготовці до інспектування

Періодичність інспектування визначається на основі:

- Внутрішнього ризику (**Intrinsic Risk**)
- Ризику відповідності вимогам GMP (**Compliance-related Risk**)

| Compliance-related risk | Intrinsic risk | | |
|-------------------------|----------------|----------|---------|
| | високий | середній | низький |
| високий | A | A | B |
| середній | A | B | C |
| низький | B | C | C |

| | |
|---|------------------|
| A | < 1 року |
| B | від 1 до 2 років |
| C | від 2 до 3 років |

Внутрішній ризик визначається на основі:

- складності виробничої дільниці (**site complexity**)
- складності процесів (**process complexity**)
- складності продукції (**product complexity**)

Фактори складності виробничої дільниці:

- Розмір виробничої дільниці
- Кількість різних виробничих процесів,
- Рівень спеціалізації обладнання та приміщень
- Кількість персоналу на виробничій дільниці
- Кількість комерційних ринків, до яких виробнича дільниця здійснює постачання
- Якщо виробнича дільниця є контрактним виробником чи контрактною лабораторією, вона вважається відносно складною

Процеси високої складності:

- Виробництво стерильних ЛС
- Операції з параметричного випуску
- Біологічні процеси

Фактори складності процесів

- Кількість критичних етапів
- Кількість типових операцій
- Тип продукції, що виробляється (сильнодіючі та уповільненим вивільненням ЛЗ)
- Операції з перепакування - перепакування вже запакованої серії може вважатись процесом від середньої до високої складності
- Ступінь обробки чи переробки, що відбувається на виробничій дільниці: такі операції можуть додати складності процесу

| Виявлені порушення протягом інспектування | Рейтинг ризику |
|--|----------------|
| Шість та більше суттєвих порушень по різних процесам та лікарським засобам | високий (A) |
| Від 1 до 5 суттєвих порушень | середній (B) |
| Відсутність суттєвих та критичних порушень | низький (C) |

Дякую за увагу
谢谢