

УПРАВЛЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯМИ, ОСНОВАННОЕ НА ОЦЕНКЕ РИСКОВ, В РАМКАХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА

Подпругжников Ю. В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Управление изменениями является одной из важных составляющих современной фармацевтической системы качества (ФСК) в производстве лекарственных средств (ЛС). Современные требования к внедрению и эффективному функционированию ФСК постоянно повышаются. Это находит свое отражение не только в самом тексте Руководства по надлежащей производственной практике (GMP), но и в рекомендательных документах, которые содержат так называемые «ожидания инспекторов». Как показывают данные результатов GMP-инспекций, проведенных Агентством по медикаментам и медицинской продукции Великобритании (MHRA, <https://www.gov.uk/>), нарушения, выявляемые инспекторами в части управления изменениями, занимают второе место в ряду всех обнаруживаемых несоответствий.

Согласно требованиям главы 1, а также приложения 15 Руководства GMP, производитель должен внедрить систему управления изменениями, которая основана на оценке рисков, предусматривает перспективную оценку и одобрение запланированных изменений, а также оценку результатов этих изменений и эффективности после их внедрения. Такой комплексный подход к системе управления изменениями (Change Management System, CMS) требует значительных усилий и от производителей ЛС, и от регуляторов, которые в ходе GMP-инспекций проводят оценку как всей ФСК в целом, так и отдельных ее составляющих, в т.ч. CMS.

Для построения и внедрения надлежащей CMS целесообразным является документ PIC 054-1, который был недавно разработан Организацией по сотрудничеству фармацевтических инспекций PIC/S, полноправным членом которой с начала 2011 г. является Гослекслужба Украины. Этот документ был создан профильной рабочей группой PIC/S и был опубликован на веб-сайте этой организации (<http://www.picscheme.org/>) в ноябре прошлого года. Несмотря на то, что в настоящее время этот документ находится в статусе проекта, представляется целесообразным рассмотреть основные рекомендации, включенные в него.

Рекомендации ориентированы прежде всего на GMP-инспекторов для предоставления им практических рекомендаций для оценки эффективности ФСК в отношении основанной на риске CMS. Рассматриваемый документ оперирует общей методологией управления рисками ICH Q9, продолжает концепцию постоянного улучшения, приведенную в ICH Q10 и не вводит никаких новых обязательных для выполнения требований. Вместе с тем, проработка новых рекомендаций безусловно является важной также для производителей ЛС, поскольку эти рекомендации могут быть методической базой для внедрения всей ФСК и CMS как ее части. Отметим, что важность эффективного функционирования риск-ориентированной CMS отражена в новом руководстве ICH Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management (<http://www.ich.org>), которое затрагивает также управление изменениями в рамках GMP. Рекомендации PIC/S PI 054-1 ссылаются на Руководство ICH Q12, однако конкретизируют указания в отношении внедрения эффективной CMS и ее составляющих именно в рамках производства ЛС.

Главными этапами процесса управления изменениями, основанного на риск-ориентированном базисе, являются:

1. Предложение изменений, определение того, когда изменения необходимы.
2. Оценка риска изменений.
3. Классификация производителем ЛС изменений в зависимости от уровня риска.
4. Планирование и внедрение изменений, в т.ч. Установление приоритетов и сроков внедрения изменений.
5. Обзор изменений и их эффективности с точки зрения того, соответствуют ли изменения их намеченным целям и заранее предварительно установленным критериям эффективности.

Необходимость изменений может быть связана с различными причинами, характерными для фармацевтического производства, например, модернизацией помещений и оборудования; увеличением мощностей, производительности производства; решением проблем с качеством; улучшением сырья и материалов; рекламациями, жалобами; результатами самоинспекций и др.

На первом этапе процесса управления изменениями ожидается следующее:

- формулируются цели, сфера применения, ожидаемые результаты и преимущества от предлагаемых изменений, все это документируется;
- оцениваются возможные воздействия предлагаемого изменения на другие продукты, процессы, системы или производственные площадки и обоснование возможного воздействия документируется;
- к разработке и утверждению предложений об изменениях привлекаются соответствующие эксперты в определенной технической области и заинтересованные стороны, конкретные подразделения предприятия;
- уделено внимание возможному воздействию на поданные / одобренные заявки на регистрацию ЛС и обязательства регуляторного плана;
- система обеспечивает своевременное внесение изменений, формальную оценку предлагаемых изменений и документирование решения о принятии или отклонении предложения об изменениях.

Если в результате рассмотрения предложения об изменении такое изменение было отклонено, решение об этом также должно быть обоснованным и задокументированным.

В рамках оценки риска изменений производится оценка воздействия изменения на регистрационное досье и статус зарегистрированного ЛС. Однако, не следует увязывать категорию изменения как, например, «существенного», либо «несущественного» только лишь с влиянием этого изменения на регистрацию препарата. Гораздо правильнее рассматривать риск в отношении изменений более комплексно, т.е. учитывать, что может произойти не так с предлагаемыми изменениями. Также следует принимать во внимание нацеленность ФСК на постоянное улучшение в контексте текущих знаний о продукте и процессе, стратегии управления и жизненного цикла продукта. Должна быть проведена комплексная оценка риска в отношении изменения, и, где это возможно, изменения должны снизить риски для качества продукции и/или угрозы для безопасности пациента. Как минимум, изменение не должно увеличивать эти риски, выводя их за пределы существующих (текущих) уровней, а также не должно увеличивать изменчивость процесса.

При оценке риска в отношении изменения необходимо обеспечить следующее:

Система управления изменениями гарантирует, что соответствующие оценки рисков, основанные на науке и знаниях, выполняются и документируются для изменений с учетом следующих пунктов:

- уровень строгости оценки и прилагаемых усилий (например, тестирование, валидация) и документирования соразмерны уровню риска;
- адекватно оцениваются потенциальные риски и выгоды от изменений качества, безопасности и эффективности продукции;
- адекватно оцениваются потенциальные риски и преимущества для других продуктов, процессов, систем;
- выявляется и документируется текущий и необходимый контроль рисков;
- оценка рисков выполняется с использованием текущих знаний о продукции и процессе, используются соответствующие данные и информация;
- категории изменений являются соответствующими и основаны на уровне риска.
- На этапе планирования и реализации изменений обеспечивается следующее:

- результаты оценки рисков и установленные уровни риска определяют планирование изменений, установление приоритетов, реализацию и их сроки;
- данные, подтверждающие изменение, а также критерии приемки и критерии эффективности изменений (желательно количественные) предварительно определены в планировании изменений;
- адекватно оценены риски относительно текущего состояния (до тех пор, пока не будут внесены изменения) и любые риски, которые могут временно возникнуть в процессе внедрения изменения;
- промежуточные меры контроля (краткосрочные меры) определяются и своевременно применяются для мониторинга/снижения рисков, связанных с текущей ситуацией (до внесения изменений);
- установленные меры контроля рисков надлежащим образом выполняются;
- для продолжения внедрения изменений документируются все разрешения, необходимые по ходу внедрения;
- после внесения изменений проверяются и обновляются оценки риска;
- в регистрационные досье при необходимости вносятся соответствующие и своевременные обновления

Последним этапом риск-ориентированного процесса управления изменениями является обзор риска и оценка эффективности. До того, как изменение будет «закрыто» в рамках ФСК, необходимо убедиться в том, что:

- изменения соответствуют намеченным целям и заранее установленным критериям эффективности. Любые отклонения от этих критериев адекватно оцениваются, принимаются и управляются/объясняются. Для определения эффективности изменений по возможности используются количественные характеристики;
- в рамках мероприятий по управлению рисками для качества остаточные риски оцениваются и регулируются до приемлемых уровней, а также осуществляется соответствующая адаптация процедур и средств контроля;
- любые непреднамеренные последствия или риски, возникшие в результате изменений, оцениваются, документируются, принимаются и обрабатываются надлежащим образом и подлежат мониторингу в определенные сроки.

Кроме того, после «закрытия» изменения (а в некоторых случаях даже до него) принимается следующее:

- определяют и выполняют любые необходимые действия после внедрения (в т.ч. при отклонениях от заранее установленных критериев приемлемости и/или САРА);
- соответствующие оценки риска являются обновленными оценками эффективности. Знания о новом продукте / процессе, полученные в результате оценки риска, отражены в соответствующих документах по качеству и операциям (например, в СОПах, отчетах, документах по стратегии контроля продукции и т.д.);
- изменения отслеживаются с помощью постоянных систем мониторинга для обеспечения поддержания состояния контроля, а накопленный опыт передается.

Таким образом, изложенные методические подходы являются научно обоснованными, они целесообразны для внедрения при производстве как готовых лекарственных препаратов, так и активных фармацевтических ингредиентов.

Применение этих рекомендаций производителями обеспечит подтверждение эффективности фармацевтической системы качества в отношении управления изменениями на основе риска. Наличие такой системы, в свою очередь, обеспечит эффективное управление рисками для качества продукции, улучшит безопасность пациентов, будет способствовать повышению качества продукции и производительности производства, постоянному улучшению и инновациям.