

# Противотуберкулёзные препараты 2-й линии

## Семинар для производителей

### 11 – 12 апреля 2011

### Харьков, Украина

Производство в соответствии с требованиями ПК ВОЗ

**Deus K. Mubangizi (Деус К. Мубангизи)**

Технический сотрудник

Программы предварительной квалификации ВОЗ

Обеспечение качества и безопасности: Лекарства

20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27 Switzerland

20 Авеню Аппиа, 1211 Женева 27 Швейцария

Телефон в офисе: +41-22-171 1864

E-mail: [mubangizid@who.int](mailto:mubangizid@who.int)

Website: <http://www.who.int>

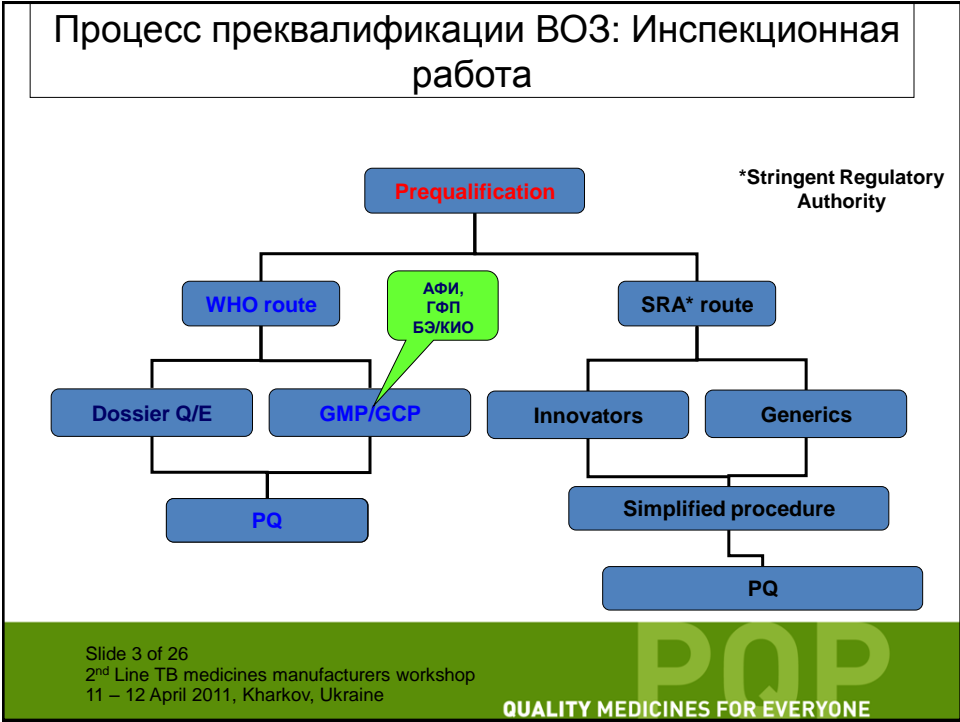
PREQUALIFICATION OF  
MEDICINES PROGRAMME  
A UNITED NATIONS PROGRAMME  
MANAGED BY WHO



**PPQ**  
QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## В этой презентации:

- ПК ВОЗ: Инспекционная работа, Предметный охват и процедура.
  - Использование инспекционных отчётов НКО.
  - Инспекторские бригады
  - Управление рисками при планировании, классификация недостатков и выводы.
  - Прозрачность и обмен информацией
  - ПК ВОЗ: Нормы и стандарты
- ПК ВОЗ: Техническая помощь производителям
- Мониторинг качества: Обзор по качеству противотуберкулёзных препаратов
- Резюме и выводы



### ППК: Использование инспекционных отчётов Национальных контрольных органов

- Инспекция по ППК может не проводиться когда производитель ГФП и АФИ представляет другие приемлемые доказательства соответствия GMP (Отчёт + ДИДП).
- Данные инспекции, проведенной другой подходящей (квалифицированной) организацией, например, из страны входящей в СФИ/С (PIC/S), или FDA США или Евросоюза, могут быть рассмотрены вместо инспекции по ППК, при условии:
  - что инспекция проводилась в течение последних 2 лет, и
  - в сферу инспекции входила проверка рассматриваемого АФИ, и
  - производитель ГФП или АФИ предоставляет копию отчёта последней инспекции для рассмотрения ППК. (В процессе рассмотрения инспекторы определяют была ли инспекция исчерпывающей, охватывала ли она все области, имеющие отношение к рассматриваемому препарату и, что отчёт инспекторов подтверждает окончательный положительный результат в соответствии с GMP ВОЗ).
  - Вне зависимости от вышеизложенного, ППК оставляет за собой право провести инспекцию любого производителя АФИ если сочтёт это необходимым (конкретные вопросы по препарату).
- Вне зависимости от того производилась ли инспекция ППК или же соответствие GMP было установлено инспекторами другой подходящей (квалифицированной) организации, действительность соответствия GMP в дальнейшем будет подтверждаться ВОЗ (также с использованием обновлённой информации от других НКОЛ).

Slide 4 of 26  
 2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
 11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

**QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE**

## Преqualification: процедура Инспектирования

- Проводится командой квалифицированных и опытных инспекторов
  - ✓ Представитель ВОЗ (квалифицированный инспектор)
  - ✓ Инспектор от авторитетного инспектората (из страны участвующей в «Схеме Сотрудничества при фармацевтическом инспектировании» (СФИ/С))
  - ✓ Национальный инспектор/ы приглашаются войти в состав и наблюдать работу комиссии
  - ✓ Наблюдатель от принимающей стороны/развивающиеся государства (назначается НКО страны)
- Охват инспекции:
  - Соответствие с требованиями: GMP, GCP, GLP
  - ➔ Верификация данных – выявление манипуляций, фальсификаций, (валидация, стабильность, клиника, биоаналитика)
  - Контроль (КК, БАК-лаборатории, НЛКК, МЛКК)

Slide 5 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## Руководство для Производителей Классификация рисков

ТИП ПРЕПАРАТА / АКТИВНОСТЬ	Относительная категория риска			
	критич.	высокий	средний	низкий
<b>Готовые препараты:</b>				
Стерильные готовые препараты	✓			
Нестерильные готовые препараты		✓		
<b>АФИ:</b>				
Стерильные АФИ		✓		
Нестерильные АФИ представляющие особый риск (например, изомеризм, полиморфизм, особый риск наличия вредных примесей и т.п.)			✓	
Другие нестерильные АФИ				✓
<b>Лаборатории контроля качества</b>			✓	
<b>КИО</b>			✓	

Slide 6 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

Форма оценки рисков для активных фармацевтических ингредиентов в рамках Программы преквалификации ВОЗ (1 из 2)				
АФИ				
Производитель				
Присутствие в препарате		Количество препаратов		
	Параметр	Риск = 2	Риск = 1	Уровень риска
1	Полиморфизм	Y	N	
2	Растворимость в воде	Низкая	Высокая	
3	Синтез	Сложный	Не сложный	
4	Растворители	Высокий риск	Низкий риск	
5	Примеси	Высокий риск	Низкий риск	
6	Стерильность	Y	N	
7	Ферментация	Y	N	

Slide 7 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

**PPQ**  
QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

Форма оценки рисков для активных фармацевтических ингредиентов в рамках Программы преквалификации ВОЗ (2 из 2)				
	Параметр	Риск = 2	Риск = 1	Уровень риска
8	Токсичность	Высокий	Низкий	
9	Активность/сила действия	Высокий риск	Низкий риск	
10	Размер частиц	Высокий риск	Низкий риск	
11	Рассмотрение других свойств			
12	Информация о соответствии производственного участка (ВОЗ/ЕДКЛ/FDA США/Другие)	Отрицательная	Положительная	
Общий уровень риска				
Общие замечания:				
Дата последней инспекции		Итог	Соответствует	
			Не соответствует	
Приоритетность инспекции	Высокая			
	Средняя			
	Низкая			

2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

**PPQ**  
QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## Руководство по частоте инспектирования (в месяцах)

Источник: СОП 401.1: Частота и план инспектирования

Категория риска	Рейтинг соответствия GMP :			
	Приемлемость:			Неприемлемый
	Хорошая	Удовлетворит	В основном	
Критич. (К)	24	18	12	Решение зависит от конкретного случая
Высокий (В)	30	20	15	Решение зависит от конкретного случая
Средний (С)	36	24	18	Решение зависит от конкретного случая
Низкий (Н)	48	36	24	Решение зависит от конкретного случая

Slide 9 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## Сведения по длительности инспекции (в днях на объекте)

Источник: СОП 401.1: Частота и планирование инспекций

Размер производителя	РИСК							
	критич	высок	средн	низк	критич	высок	средн	низк
	Первичная инспекция				Повторная инспекция			
Большой	5	4	3	3	4	3	3	2
Крупный	4	4	3	3	3	3	2	2
Стандартный	4	3	3	2	3	2	2	2

Slide 10 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## Определение и классификация недостатков на основе оценки рисков

- **Недостатки – зафиксированные несоответствия требованиям GMP.**
- **Проводится различие между недостатками происходящими от:** -
  - **Недостатков системы или,**
  - **Несоответствия требованиям системы.**
- **Недостатки могут классифицироваться как:**
  - **Критический случай – представляющий потенциальный риск для потребителя**
  - **Серьёзный случай – серьёзное отклонение от GMP**
  - **Незначительные или «прочие» случаи – отступления от надлежащей практики.**

Slide 11 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## Классификация на других основаниях

1. Классификация случая может быть **основана на оценке степени риска** и **может отличаться в зависимости от природы производимого ГФП/АФИ**, например, при некоторых обстоятельствах, «прочие» недостатки могут быть классифицированы как «серьёзные».
2. Недостатки, **внесенные в отчёт предыдущей инспекции и неисправленные** могут быть **в новом отчёте классифицированы как более серьёзные.**
3. **Однократные небольшие недостатки** или незначительные случаи **обычно не включаются в формальный отчёт**, однако на них указывают производителю во время инспекции.

Slide 12 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## Подход на основе оценки рисков в завершающем заключении по инспекции

- **Когда отмечены только «прочие» случаи:**
  - Делается заключение, что работа ведётся на приемлемом уровне соответствия с GMP ВОЗ.
  - От производителя ожидается предоставление ДИДП (действия по исправлению, действия по профилактике).
  - ДИДП оцениваются и отслеживаются при следующей плановой инспекции.
- **Когда отмечены «прочие» и несколько «серьёзных» наблюдений:**
  - соответствие GMP/МКГQ7 ВОЗ признаётся после оценки ДИДП.
  - ДИДП для серьёзных недостатков должны содержать документальные доказательства их устранения
  - Документация по ДИДП **получает оценку ± при последующей инспекции по месту**.
- **Когда имеются «критические» или несколько «серьёзных» недостатков:**
  - **Делается заключение о работе предприятия на неприемлемом уровне по соответствию с требованиями GMP/МКГQ7 ВОЗ.**
  - **Необходимо проведение повторной инспекции.**

Slide 13 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

**QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE**

Информация размещается на общественном домене – доступном для НКО-Л: **Публичный отчет об инспекции ВОЗ (WHOPIR) и Уведомление об озабоченности (УОЗ)**

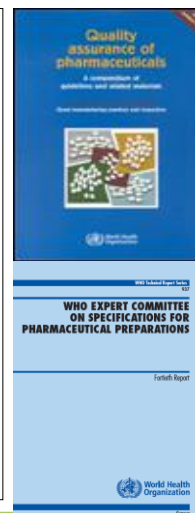
- Эти информация публикуется в соответствии с резолюцией Всемирной ассамблеи здоровья (ВЗА) ВЗА57.14 от 22 мая 2004, которая содержала обращение к ВОЗ с просьбой:
  - *"3. (4) обеспечить общественную доступность процедуры преквалификации, результатов инспектирования и оценочных отчётов по внесенным в список препаратам, за исключением информации защищенной правами собственности и имеющей конфиденциальный характер;"*
- **Публичный отчет об инспекции ВОЗ (WHOPIR)** отражает положительный итог проведенной инспекции.
- **Уведомление об озабоченности (УОЗ)** является письмом отражающим озабоченность в связи с несоответствиями, которые требуют от производителя или исследовательской организации срочного внимания и принятия действия по исправлению ситуации.

Slide 14 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

**QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE**

Программа преквалификации: **международные нормы, стандарты и руководства** используемые при инспекционной работе для обеспечения широкого признания результатов

- Обеспечение качества фармацевтических средств. Компендиум руководств и связанные материалы. Том.2, GMP и инспекция. ВОЗ, Geneva, 2007.  
[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/production/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/index.html)
- GMP ВОЗ для АФИ: Приложение 2, STD ВОЗ №957, 2010:  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_957\\_eng.pdf#page=144](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_957_eng.pdf#page=144)
- GMP ВОЗ : вода для фармацевтических целей. 39<sup>й</sup> Доклад. Женева, ВОЗ, 2005 (STD ВОЗ, No. 929), Приложение 3.  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_929\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf)

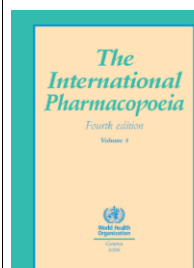


Slide 15 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

Программа преквалификации: **используемые нормы, стандарты и руководства**

- Руководство ВОЗ по отбору образцов фармацевтических препаратов и родственных материалов. 39<sup>й</sup> Доклад. Женева, ВОЗ, 2005 (STD ВОЗ, No. 929), Приложение 4.  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_929\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_929_eng.pdf)
- Дополнительное руководство по GMP для систем ОВК(HVAC). 40<sup>й</sup> Доклад. Женева, ВОЗ, 2006 (STD ВОЗ, No. 937), Приложение 2.  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf)
- Дополнительное руководство по GMP : валидация. 40<sup>й</sup> Доклад. Женева, ВОЗ, 2006 (STD ВОЗ, No. 937), Приложение 4.  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf)
- ВОЗ Надлежащая практика для Фармацевтических лабораторий контроля качества. 44<sup>й</sup> Доклад. Женева, ВОЗ, 2010 (STD ВОЗ, No. 957), Приложение 1.  
[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_957\\_eng.pdf#page=95](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_957_eng.pdf#page=95)



USP  
Брит Ф  
ЕФ  
МФ

Другие  
руководства  
например,  
МКГ, ISO

Slide 16 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE



### Преимущества для производителей:

- Инспекции проводятся международными бригадами под руководством ВОЗ.
- Используемые критерии согласованы на международном уровне.
- Процедуры во многом совпадают с принятыми большинством НКО.
- Позволяют производителям сравнить свои условия производства с требованиями международных стандартов.
- Участие в инспекциях ВОЗ помогает производителям лучше соответствовать ожиданиям НКО.
- Политика обеспечения качества Всемирного фонда (TGF), предполагает использование денег на закупку препаратов преквалифицированных ВОЗ или одобренных НКО.
  - Заявители, чьи препараты ещё не одобрены НКО или преквалифицированы, но соответствуют GMP ВОЗ могут быть, на основе решения Экспертного совета (ЭС), рекомендованы для временного участия.

Slide 17 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

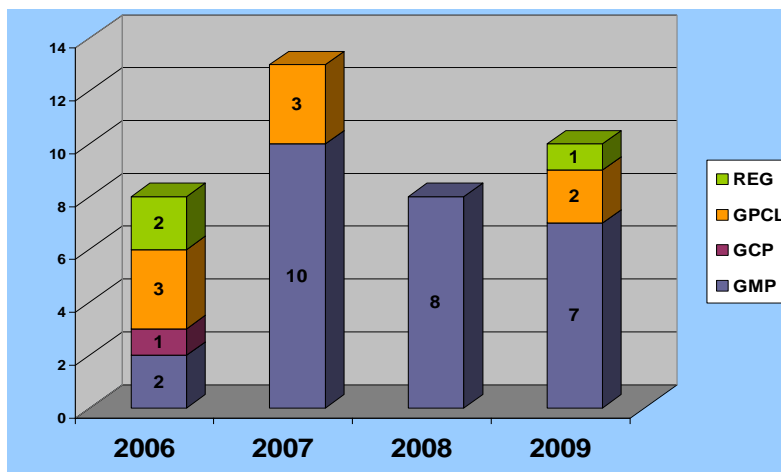
### • ППК ВОЗ Техническая помощь

- Условия:
  - Производители:
    - Приверженные к участию в программе преквалификации
    - Способные и стремящиеся к улучшениям
    - Находящиеся в развивающейся стране
  - Препараты:
    - Включенные в список Выражения заинтересованности
    - Ценные для Общественного здравоохранения
    - Слабо представленные с списке на преквалификацию

Slide 18 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

### Количество производителей получивших техническую помощь в рамках ППК ВОЗ



Slide 19 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

### ППК ВОЗ Техническая помощь

- Преимущества для производителей:
  - Советы экспертов с международным опытом.
  - Сопоставление с международными требованиями на основе ГЭП-анализа.
  - Предоставляется бесплатно.
  - Повышает уровень понимания международных требований.
  - Увеличивает вероятность успешного прохождения преквалификации ВОЗ.
  - Увеличивает вероятность соответствия требованиям НКО.

Slide 20 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

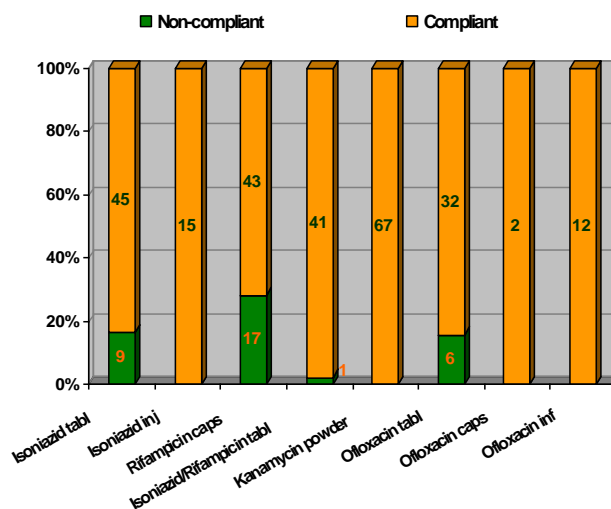
## Обзор качества противотуберкулёзных препаратов (2009/2010)

- **Противотуберкулёзные препараты первой и второй линий**
  - Рифампицин капс, Изониазид табл и инъекц, Рифампицин /Изониазид табл
  - Канамицин порошок для инъекц, Офлоксацин табл и раствор для инфузий
- **Восточная Европа и Новые независимые государства**
  - Страны с высоким уровнем лекарственно-устойчивого туберкулёза и туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью
  - Армения, Азербайджан, Беларусь, Казахстан, Украина, Узбекистан
- **Коллекция образцов**
  - НКО в сотрудничестве с представителями ВОЗ в этих странах
  - Приближено к пациентам – госпитали, клиники, диспансеры, аптеки
- **Тестирование**
  - официальные лаборатории по контролю лекарств (ОЛКЛ) Австрии и Люксембурга, ЕДКЛ, Бельгийская SGS, (МФ / USP)
  - Сравнительное исследование растворимости капсул Рифампицина и таблеток Рифампицин/Изониазид в университете им Гёте в Германии
- **Собран и протестирован 291 образец.**

Slide 21 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

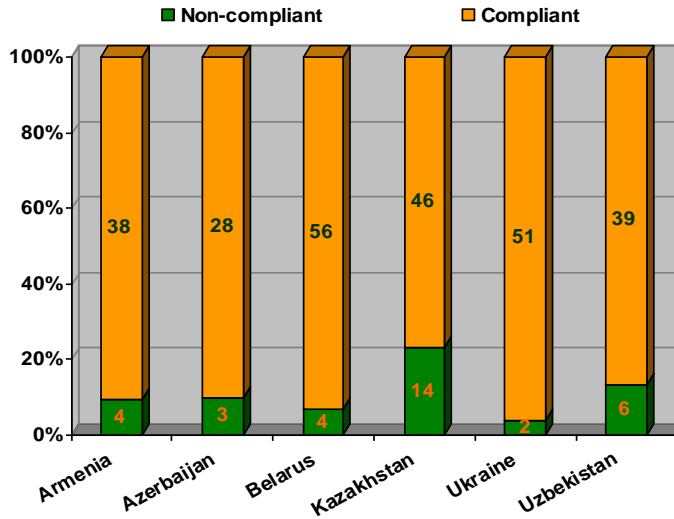
## Обзор качества противотуберкулёзных препаратов – Количество брака по отдельным препаратам



Slide 22 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

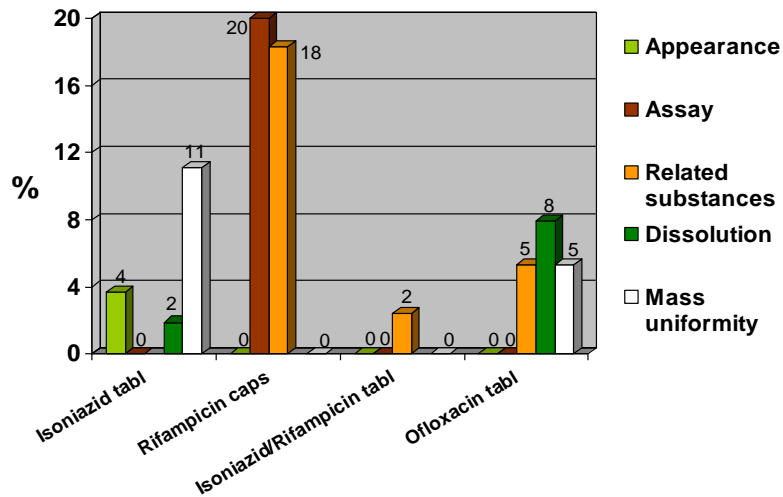
Обзор качества противотуберкулёзных препаратов -  
Количество брака по отдельным странам



Slide 23 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

Обзор качества противотуберкулёзных препаратов  
– Количество брака по отдельным видам испытаний КК



Slide 24 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## Обзор качества противотуберкулёзных препаратов – Преквалификационный статус

- 38 образцов препаратов преквалифицированных ВОЗ
- Единственный препарат преквалифицированный ВОЗ среди образцов – таблетки **Изониазид/Рифампицин**:
  - 75/150мг Люпин Индия (18), Сандоз Прайвет Индия (17)
  - 30/60мг (2) и 60/60мг (1) Маклеодс Фармасьютикалс Индия
- Ни один из препаратов преквалифицированных ВОЗ не был забракован, как несоответствующий спецификации

Slide 25 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE

## Инспекции ПК ВОЗ Резюме и выводы

- **Инспекции по** АФИ, ГФП и КИО/БЭ – **важная часть** оценки и длительного мониторинга в рамках **ППК ВОЗ**
- **Международные нормы, стандарты и руководства** используются при инспектировании **для обеспечения всеобщего признания**
- В целях обеспечения эффективного использования имеющихся ресурсов применяются **принципы Сотрудничества и Управления рисками**
- **Информация (WHOPIR и УОЗ) размещается на общественном (открытом) домене** – доступна для использования НКО и организациями осуществляющими закупки.
- Результаты инспектирования показывают, что **случаи некачественной работы производителей встречаются ещё нередко**. Нужны совместные усилия и опыт, чтобы обеспечить доступ к лекарствам гарантированного качества. Результаты показывают, что ППК ВОЗ вносит в этом отношении огромный вклад.



Slide 26 of 26  
2<sup>nd</sup> Line TB medicines manufacturers workshop  
11 – 12 April 2011, Kharkov, Ukraine

QUALITY MEDICINES FOR EVERYONE