

ВОПРОСЫ АУДИТА СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА НА ПРОМЫШЛЕННОМ ПРЕДПРИЯТИИ



¹АНО «Национальный научный центра фармаконадзора», 121205, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, Россия;

³РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, 117513, г. Москва, Россия

В статье рассматриваются методологические основы аудита в сопоставлении с инспекциями систем фармаконадзора на предприятиях фармацевтической отрасли в Российской Федерации с акцентом на практику. В ней освещаются надежные критерии, установленные для проведения проверок уполномоченным органом власти в соответствии с правилами GVP и правилами о проведении инспекций в ЕАЭС, обеспечивающие последовательность и соответствие требованиям. Напротив, методология аудита демонстрирует значительные пробелы и несоответствия, что подрывает эффективность оценки. В исследовании подчеркивается необходимость стандартизированных критериев аудита системы качества в системе фармаконадзора для повышения безопасности и обеспечения качества лекарственных средств, что в конечном итоге повышает готовность к инспекциям регулирующих органов.

Ключевые слова: фармаконадзор; контроль качества; аудит, инспекция; критерии; GVP

Для цитирования: Крашенинников А.Е., Тухбатуллина Р.Г., Глухова А.А. Вопросы аудита системы фармаконадзора на промышленном предприятии. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация.* 2024; 4(20); 104-108.

DOI: <https://doi.org/10.51620/2687-1521-2024-4-20-104-108>

EDN: SRHVVY

Для корреспонденции: Крашенинников Анатолий Евгеньевич, доктор фармацевтических наук, генеральный директор «АНО Национальный научный центр фармаконадзора», e-mail: anatoly.krashenninnikov@drugsafety.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Поступила: 18.08.2024

Принята к печати: 29.11.2024

Krashenninnikov A.E.¹, Tukhbatullina R.G.², Glukhova A.A.³

AUDIT ISSUES OF THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM AT AN INDUSTRIAL ENTERPRISE

²ANO "National Pharmacovigilance Research Center", 121205, Moscow, Russia;

³Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russia;

⁴Federal State Autonomous Educational Institution of Russian National Research Medical University named after. N.I.Pirogov Ministry of Health of Russia, 117513, Moscow, Russia

The article examines the methodological foundations of auditing in comparison with inspections of pharmacovigilance systems at pharmaceutical enterprises in the Russian Federation with an emphasis on practice. It highlights the reliable criteria established for inspections by the authorized authority in accordance with the GVP rules and the rules on inspections in the EAEU, ensuring consistency and compliance with the requirements. On the contrary, the audit methodology demonstrates significant gaps and inconsistencies, which undermines the effectiveness of the assessment. The study highlights the need for standardized quality system audit criteria in the pharmacovigilance system to improve the safety and quality of medicines, which ultimately increases the readiness for regulatory inspections.

Key words: pharmacovigilance; quality control; audit; inspection; criteria; GVP

For Citation: Krashenninnikov A.E., Tukhbatullina R.G., Glukhova A.A. Audit issues of the pharmacovigilance system at an industrial enterprise. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya.* 2024; 4(20): 104-108 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/2687-1521-2024-4-20-104-108>

EDN: SRHVVY

For correspondence: Anatoly E. Krashenninnikov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Director, ANO "National Pharmacovigilance Research Center", e-mail: anatoly.krashenninnikov@drugsafety.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

Accepted 01.12.2024

Information about authors:

<https://orcid.org/0000-0002-7791-6071>;

<https://orcid.org/0000-0002-5316-8902>;

<https://orcid.org/0009-0006-4023-6984>.

Введение. Фармаконадзор представляет собой контрольную деятельность и играет решающую роль в обеспечении безопасности и эффективности лекарственных средств на территории Российской Федерации. В соответствии со статьей 64 Федерального закона № 61-ФЗ [1], необходимо отслеживать негативное воздействие лекарственных препаратов, включая индивидуальную непереносимость и побочные реакции. Этим закон определяет легальные рамки для контроля за лекарственными препаратами. Отслеживание и контроль должны быть постоянными, поэтому в рамках фармаконадзора можно говорить о существовании тщательного мониторинга. Следовательно, для обеспечения режима безопасности в обращении лекарственных средств в Российской Федерации обеспечены постоянная бдительность и контроль.

Ответственность за фармаконадзор возложена на Росздравнадзор как уполномоченный федеральный орган исполнительной власти [1, 2]. Этот орган осуществляет установленные законом процедуры анализа сообщений о побочных эффектах, нежелательных реакциях на лекарственные средства и контроль за ними. В случае необходимости Росздравнадзор имеет полномочия инициировать внеплановые проверки (инспекции) систем фармаконадзора на предприятиях фармацевтической отрасли [3]. Кроме того, внутри фармацевтических предприятий должен быть обеспечен регулярный самостоятельный аудит собственных систем фармаконадзора. Такое требование содержится в действующих «Правилах надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Правилах GVP ЕАЭС)» [4]. Следовательно, не только продукция фармацевтических предприятий, но и сами производственные системы фармаконадзора функционируют в условиях постоянного контроля.

Однако анализ литературы и нормативно-правовых актов демонстрирует такое состояние контрольной деятельности производственных систем фармаконадзора, которое, хотя и характеризуется структурированностью, институциональной определенностью и экономико-политической оправданностью, тем не менее, отличается неразработанностью собственной методологии. Методология всегда представляет собой сложную систему, которая определяет, как подходить к теоретическим и к практическим задачам. Она включает в себя принципы деятельности. Более того, логическая организация методологии определяет последовательность действий и выбор подходящих методов [5]. Как в теоретическом аспекте, так и в практическом, методология представляет собой «дорожную карту». В ней описываются не только методы, которые следует использовать, но и, для ясности, причины, лежащие в основе их выбора.

Из изложенного следует, что методология контроля в сфере фармаконадзора должна содержать четко очерченные принципы и методы, чтобы гарантировать единообразие правоприменения, облегчать задачу подготовки проверяемых субъектов экономической деятельности к проверкам и, в конечном счете, повышать результативность контроля качества лекарственных препаратов и достиже-

ния желаемых итогов фармаконадзорной деятельности в самом широком смысле.

Таким образом, разработка методологии проверок - это актуальная задача, лежащая в фундаменте эффективной практики контроля в сфере фармаконадзора.

Цель. Целью работы явилось изучение особенностей методологической платформы проверок системы фармаконадзора на промышленном предприятии (на примере аудитов и инспекций).

Методы. Методами исследования стали анализ литературы и нормативно-правовых источников, посвященных аудиту и инспекциям производственных систем фармаконадзора, а также контент-анализ отчетов, предоставленным фармацевтическими предприятиями, размещенными на территории Российской Федерации. Среди материалов контент-анализа проанализировано: 8 отчетов внешнего аудита, проведенного независимыми аудиторами (8-ми предприятий); 5 отчетов о результатах инспекции (5-ти предприятий). Отчеты датировались 2022-2024 гг.

Результаты исследования. Согласно результатам проведенного анализа, в Правилах GVP ЕАЭС [4] изложены фундаментальные рекомендации по проведению аудитов в сфере фармаконадзора. Согласно этим правилам, аудит определяется как систематический и упорядоченный процесс. Каждый его этап тщательно планируется и выполняется. Независимость является ключевой характеристикой процесса аудита. Кроме того, необходимой является документация: все результаты, методы и оценки должны быть тщательно зафиксированы. Суть аудита заключается в объективной оценке фактов. Это предполагает сбор данных, которые точно отражают эффективность системы фармаконадзора. Оценивая факты аудита, аудиторы могут определить, насколько система соответствует установленным критериям аудита.

Это подразумевает сравнение результатов с заранее установленными стандартизированными критериями и их интервальными значениями. Интервальные значения заданы качественной шкалой пороговых значений обнаруженных недостатков, включающей критическое, существенное и несущественное несоответствия. Однако стандартные критерии оценки в тексте Правил GVP ЕАЭС [4] отсутствуют. Лишь в отсылочной форме отмечено, что критерии должны отражать требования законодательства, предъявляемые к системе фармаконадзора, и стандарты ее контроля. При этом пункт 8 раздела (V) правил, посвященного аудиту и озаглавленного «Принятая методология», содержит лишь один подпункт (215), устанавливающий требование подчинять аудиторские проверки методологической канве Правил GVP ЕАЭС [4]. Следовательно, в методологии аудита производственных систем фармаконадзора, охарактеризованной в ключевом законодательном акте, имеется пробел в отношении стандартных критериев аудиторской оценки. Кроме того, в действующем и грядущем ему на смену подзаконных нормативно-правовых актах, касающихся порядка фармаконадзора в России [2, 3], также отсутствуют критерии оценки фактов, полученных в ходе аудиторских проверок

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL BUSINESS производственных систем фармаконадзора.

Тем не менее, в отношении критериев инспекционных проверок такие критерии определены. Так, в разделе IV «Инспектирование системы фармаконадзора» Правил GVP ЕАЭС [4] критерии методологии проверок производственных систем фармаконадзора рамочно определены как: имеющиеся процедуры, системы, персонал, помещения и оборудование; мероприятия и документация, связанные с конкретным лекарственным препаратом; разделы общей системы фармаконадзора, используемые при выполнении функций в отношении inspectируемого лекарственного препарата.

Укажем важную в контексте изучаемой проблематики особенность действия Правил GVP ЕАЭС [4], заключающуюся в разрешении проводить инспекцию системы фармаконадзора фармацевтических предприятий на территориях государств-членов ЕАЭС, что де-юре предоставляет возможность инспекционному корпусу других стран-членов ЕАЭС проводить проверки на предприятиях, территориально размещенных в Российской Федерации, а де-факто приводит к применению ими при проводимых проверках национального законодательства. Например, в опубликованной статье А.А. Таубэ и Б.К. Романова [6] отмечено, что в 2022 г. проверки российских фармацевтических предприятий на соответствие Правилам GVP ЕАЭС [4] проводились, например, инспекторами Республики Казахстан (РК). Однако, если обратиться к национальному законодательству РК, в соответствующих подзаконных актах (Приказы Министра здравоохранения РК № 9 [7] и № 320 [8]) конкретные критерии оценки инспекторами производственных систем фармаконадзора также отсутствуют; при наличии рамочно-определенных предметов оценки системы качества предприятия (как части системы фармаконадзора), в том числе: управления качеством; персонала; помещений и оборудования; документации; производства; контроля качества; деятельности по аутсорсингу; рекламаций и отзыва продукции; самоинспекции; реализации и транспортирования продукции; оценки досье производственного участка и др.

Рамочная разработка круга критериев инспекционных проверок производственных систем фармаконадзора также видится недостаточной на фоне масштаба значимости задачи контроля в сфере обращения лекарственных средств. Однако надо учитывать, что существует отдельное Решение Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) от 3 ноября 2016 г. №83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» [9], которое предлагает чек-лист критериев оценки производственных систем фармаконадзора в форме перечня компонентов системы фармаконадзора как объектов инспекционной проверки. В их число входит 17 пунктов с подпунктами, в том числе такие критерии как:

- уполномоченное лицо по фармаконадзору, его квалификация, обязанности, функции контроля и особенности делегирования;
- мастер-файл системы фармаконадзора, его формат и содержание, процессы его поддержания или

предоставления;

- стандартные операционные процедуры, включая процессы обучения работе по ним;
- договоры;
- периодический обновляемый отчет по безопасности, его формат и содержание, процессы его планирования, контроля или предоставления;
- система управления рисками, формат и содержание её плана, процессы выполнения отдельных значимых мероприятий;
- организация работы с индивидуальными сообщениями о нежелательных реакциях, в том числе получение, оценка, кодирование, контроль, запросы и представление;
- компьютеризированные системы и базы данных, их обеспечение, подтверждение, резервирование, восстановление, перемещение;
- клинические исследования, а также относящиеся к ним спонтанные сообщения и сверки информации по ним с федеральной базой данных и инструкцией к лекарственному препарату;
- управление сигналом, его источники, обобщение данных, обзор и обработка, согласование с инструкцией к лекарственному препарату;
- качество лекарственных препаратов, его обзоры и соответствие с информацией в федеральной базе данных;
- архивирование данных, их записи и средства обеспечения;
- система управления качеством системы фармаконадзора, её нормативно-правовая база, а также средства и оборудование, организация аудитов и процесс корректирующих и предупредительных мероприятий по фармаконадзору;
- обучение со специальным выделением вводной формы, система его оценки и правила ведения записей;
- взаимодействие с уполномоченным органом, правила предоставления ему информации и правила предварительной подготовки такой информации;
- медицинская информация о сверках с информацией в федеральной базе данных;
- дополнительные компоненты.

При этом в каждом из 17 пунктов допускается оценка дополнительных объектов, то есть существует открытый (допускающий пополнение) перечень критериев.

Следовательно, на сегодняшний день инспекционные проверки производственных систем фармаконадзора имеют под собой более разработанную методологическую базу, нежели аудит. Такая ясность, прозрачность и определенность, как показал проведенный контент-анализ отчетов о результатах инспекции пяти фармацевтических предприятий, привела к тому, что:

- чек-лист критериев инспекционной оценки имеет постоянный состав на протяжении 2022-2024 гг. и на 100% соответствует кругу критериев и подкритериев, установленных методологией, заложенной в Решении Совета ЕЭК №83 [9];
- все вышеперечисленные критерии используются как критерии инспекционной оценки без исключений (100%);
- все дополнительные произвольные критерии

17-ти открытых перечней, появление которых допускается Решением Совета ЕЭК №83 [9], не используются как критерии инспекционной оценки без исключений (100% предприятий).

Наоборот, при проведении аудитов систем фармаконадзора промышленных предприятий сложилась ситуация формальной неопределенности критериев оценки соответствия систем фармаконадзора правилам GVP. Такая неопределенность, как показал проведенный контент-анализ отчетов внешнего аудита восьми фармацевтических предприятий, отразилась на следующих закономерностях функционирования методологической платформы аудиторских проверок:

- чек-лист критериев аудиторской оценки имеет непостоянный состав на протяжении 2022-2024 гг. и в среднем на 74,06 % соответствует кругу критериев и подкритериев, установленных, например, методологией, заложенной Решением Совета ЕЭК №83 [9];

- 11,76 % критериев и 21,57 % подкритериев из методологии Решения Совета ЕЭК №83 [9] не оцениваются при аудитах вообще (100% предприятий), а еще 29,41 % подкритериев - частично (от 12,5 % до 50,0 % предприятий);

- все дополнительные произвольные критерии 17-ти открытых перечней, появление которых допускается Решением Совета ЕЭК №83 [9], используются как критерии аудиторской оценки без исключений (100% предприятий).

Таким образом, изучение особенностей методологической платформы аудитов систем фармаконадзора на промышленных предприятиях в сопоставлении с аналогичной основой инспекционных проверок показало недостаточную её разработанность в части критериев оценки, что отражается на качестве независимой оценки производственных систем фармаконадзора как инструменте повышения подготовленности к проверкам уполномоченных органов федеральной власти.

Выводы. Проведенное исследование позволило сформулировать следующие выводы:

1. Существующая практика инспекций демонстрирует четкие и последовательные критерии, аудиты проявляют значительную неопределенность, которая может препятствовать эффективной оценке соответствия производственных систем фармаконадзора правилам GVP. Существует необходимость в стандартизированных критериях оценки в рамках аудита производственных систем фармаконадзора. Отсутствие таких критериев ставит под угрозу надежность и обоснованность результатов аудита, потенциально снижая общую безопасность и эффективность практики фармаконадзора в фармацевтической промышленности.

2. Существующая нормативно-правовая база, в частности правила GVP ЕАЭС и правила ЕАЭС о проведении фармацевтических инспекций, обеспечивают комбинированную методологическую основу для проведения проверок, что возможно использовать в методологии аудита для обеспечения единообразия критериев во всех системах проверок. Расхождения между методологиями инспекции и аудита напрямую влияют на обеспечение качества лекарственных средств. Повышение

Организация фармацевтического дела методологической согласованности при проведении проверок повысит готовность фармацевтических предприятий к проверкам, что в конечном итоге приведет к снижению рисков для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 08.08.2024) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2024). *Российская газета*. 2010; 78.
2. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (ред. от 16.07.2020) «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2017 № 46039). Официальный интернет-портал правовой информации. <http://www.pravo.gov.ru>. 3
3. Приказ Росздравнадзора от 17.06.2024 № 3518 «Об утверждении Порядка фармаконадзора лекарственных препаратов для медицинского применения» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.09.2024 № 79394). Официальный интернет-портал правовой информации. <http://www.pravo.gov.ru>.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 (ред. от 19.05.2022) «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза». Официальный сайт Евразийского экономического союза. <http://www.eaeunion.org>.
5. Новиков А.М., Новиков Д.А. Методология. М.: СИНТЕГ, 2007.
6. Таубэ, А. А. Аудиты и инспекции систем фармаконадзора в России. *Качественная клиническая практика*. 2023; 1: 4-14.
7. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ^Р ДСМ-9 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций по надлежащим фармацевтическим практикам». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 февраля 2021 года № 22143.
8. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 декабря 2020 года № ^Р ДСМ-320/2020 «Об утверждении правил проведения фармаконадзора и мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий». Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 24 декабря 2020 года № 21896.
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций». Официальный сайт Евразийского экономического союза. <http://www.eaeunion.org>. - 2016. - 21 ноября.

REFERENCES

1. Federal Law of 12.04.2010 No. 61-FZ (as amended on 08.08.2024) "On the Circulation of Medicines" (as amended and supplemented, entered into force on 01.09.2024). *Rossiyskaya Gazeta*. 2010; 78.
2. Order of Roszdravnadzor of 15.02.2017 No. 1071 (as amended on 16.07.2020) "On Approval of the Procedure for the Implementation of Pharmacovigilance" (Registered with the Ministry of Justice of Russia on 20.03.2017 No. 46039). Official Internet Portal of Legal Information. <http://www.pravo.gov.ru>.
3. Order of Roszdravnadzor dated 17.06.2024 No. 3518 "On approval of the Procedure for pharmacovigilance of medicinal products for medical use" (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 05.09.2024 No. 79394). Official Internet portal of legal information. <http://www.pravo.gov.ru>.
4. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated 03.11.2016 No. 87 (as amended on 19.05.2022) "On approval of the Rules of good pharmacovigilance practice of the Eurasian Economic Union". Official website of the Eurasian Economic Union. <http://www.eaeunion.org>.
5. Novikov A.M., Novikov D.A. Methodology. M.: SINTEG, 2007.
6. Taube, A. A. Audits and inspections of pharmacovigilance systems in Russia. *Qualitative clinical practice*. 2023; 1: 4-14.
7. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan

dated January 27, 2021 No. ^P ДCM-9 "On approval of the

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL BUSINESS

- rules for conducting pharmaceutical inspections on good pharmaceutical practices". Registered in the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on February 2, 2021 No. 22143.
8. Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 23, 2020 No. ^P ДCM-320/2020 "On approval of the rules for conducting pharmacovigilance and monitoring the safety, quality and efficacy of medical devices". Registered with the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan on December 24, 2020 No. 21896.
 9. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 83 "On approval of the Rules for conducting pharmaceutical inspections". Official website of the Eurasian Economic Union. <http://www.eaeunion.org>. - 2016. - November 21.