

Заочный аудит поставщика – проблемы, риски, возможности.

Проблемные вопросы GMP/GDP

Александр В. Александров,
руководитель Группы компаний «ВИАЛЕК», ведущий аудитор Европейской организации качества (EOQ), консультант, тренер по GMP/GDP

В сфере обращения лекарственных средств нужно быть уверенным в качестве не только своего продукта, но и используемых сырья и материалов, оказываемых аутсорсинговых услуг (например, перевозка и хранение лекарственных средств), оборудования, расходных материалов, реактивов и пр. Выбор, оценка, квалификация и одобрение поставщиков – это прямое требование правил GMP/GDP.

Например, пункт 1.4 (vi) Части 1 GMP [1] устанавливает: «... фармацевтическая система качества должна гарантировать, что приняты меры по ВЫБОРУ и МОНИТОРИНГУ поставщиков, обеспечивающие соответствие производства, поставок, использования сырья и упаковочных материалов установленным требованиям». Аналогичное требование содержится в пункте 5.27 Части 1 GMP: «... наряду с закупками и приемкой должны документально оформляться ВЫБОР, КВАЛИФИКАЦИЯ, ОДОБРЕНИЕ и ПОДДЕРЖАНИЕ СТАТУСА поставщиков исходных материалов. Для каждого одобренного поставщика/ материала должны быть собраны подтверждающие свидетельства. Необходимо поддерживать актуальные знания о поставщиках, цепочках поставок и связанных с ними рисках. Предпринимаемые усилия следует соотносить с риском, связанным с использованием материалов».

Получается, всех поставщиков условно можно разделить на три категории: поставщики критических позиций, поставщики важных

позиций и другие поставщики (рис. 1) и на основании этого выбрать подходящую (для каждого из них) модель квалификации и одобрения исходя из способности заказчика удерживать под контролем риски для качества. Тогда для одобрения одних поставщиков требуется аудит, для других – решение может быть принято после изучения доступной о них информации, текста предоставленного руководства по качеству, мастер-файла и (или) путем признания сертификатов, подтверждающих соответствие поставщика требованиям тех или иных стандартов (ISO 9001, ISO 13485, ISO 17025, ISO 22000 и т.п.) (рис. 2).

Существуют разные техники и тактики оценки, квалификации и одобрения поставщиков. В правилах GMP нет указания на то, как правильно это делать. Выбор всегда остается за организацией, которая проводит аудит. В то же время в таких вопросах есть множество граней.

Данная статья посвящена обсуждению возможности проведения заочного аудита поставщиков критических и важных позиций и определению его достаточности для квалификации и одобрения поставщиков с учетом действующих требований GMP. Под поставщиком в статье понимаются все участники цепочки поставок (собираемый термин): производители, дистрибьюторы, посредники, представители сервисных организаций, осуществляющие хранение и транспортировку продукции. Если в



Рис. 1. Категории закупаемых товаров с позиции влияния на качество выпускаемой продукции

контексте это имеет значение, упоминается конкретный субъект (например, производитель и (или) дистрибьютор).

Если вернуться к требованиям GMP, то в пункте 5.29 Части 1 GMP установлено: «... для одобрения и поддержания статуса поставщиков активных фармацевтических субстанций (АФС) должны проводиться АУДИТЫ производителей и дистрибьюторов АФС для подтверждения их соответствия требованиям GMP/GDP. Вспомогательные вещества и их поставщики должны контролироваться на основе результатов формализованной оценки рисков для качества» [2]. Тот же вывод (о необходимости аудита) можно сделать в отношении поставщиков упаковочных и печатных материалов (пункт 5.45 Части 1 GMP; пункт 5 Приложения 8 GMP), аутсорсинговых услуг (7.4 – 7.5 Части 1 GMP) и программного обеспечения (пункт 3.2 Приложения 11 GMP). Дополнительно может потребоваться аудит поставщиков других материалов, таких как моющие и дезинфицирующие средства; стерилизуемая бумага для протоколов, стерильные ручки и маркеры для использования в зоне класса чистоты А/В; защитная одежда для «чистых помещений»; стерилизующие фильтры и пр. – всего того, в отношении чего инспекторы просят предоставить гарантии качества.

Однако в правилах GMP не установлен формат аудита.

Аудит бывает документарный (paper-based), удаленный (дистанционный) и очный (рис. 3). Первые два формата часто называют заочными. Заочный аудит – быстрый и дешевый; очный – с одной стороны, как бы надежный, красивый, но с другой – точно более затратный (рис. 4). Сегодня, в эпоху развития новых информационно-коммуникационных технологий, каждый формат позволяет достичь поставленной перед аудитором цели. Здесь разницы нет. Скорее, это вопрос компетентности, «насмотренности» и современно-



Александр В. Александров, руководитель Группы компаний «ВИАЛЕК»

сти аудитора. Когда и какой вид аудита применить для оценки поставщика – это вопрос со множеством переменных. Заочный аудит не уступает по преимуществам аудиту на месте. У заочного более высокий потенциал в обеспечении гибкости аудита, но и пока остается вопрос о признании его результатов со стороны уполномоченных органов в ходе инспекций на соответствие требованиям GMP/GDP.

Следует учесть и тот факт, что аудит может быть смешанным – часть доказательств соответствия собирают в ходе докумен-

тарной проверки, часть – в ходе удаленного взаимодействия и часть, если нужно, на площадке поставщика.

Что такое аудит? Аудит – это вид деятельности, заключающийся в сборе и оценке фактов в отношении функционирования того или иного объекта, и осуществляемый компетентным независимым лицом, которое, исходя из установленных критериев, делает вывод (формулирует заключение) о соответствии объекта тем или иным требованиям. Методики аудиторских проверок, дистанционных и проводимых непосредственно на месте, регламентируют-

Что?	Зачем?	Как?
<ul style="list-style-type: none"> Собрать доказательства соответствия производителя и (или) поставщика товаров и (или) услуг нашим требованиям 	<ul style="list-style-type: none"> Чтобы оценить риски для качества нашей продукции, которые связаны с поставщиком и (или) производителем сырья, материалов и (или) услуг, для принятия адекватных решений и (или) утверждения эффективной стратегии контроля поставок Обеспечить выполнение нормативных требований 	<p>Используя различные аудиторские техники, например:</p> <ul style="list-style-type: none"> формирование опросников для заполнения поставщиком и (или) аудитором; запросы; анализ документов и (или) записей; наблюдение; интервью с персоналом; сравнение, сопоставление; имитацию проблемных ситуаций; др.

Рис. 2. Цели, задачи и методы оценки поставщиков

ся разными международными стандартами (например, ISO 19011:2018 [3] или методические указания ВОЗ [4] по организации удаленных проверок), но чаще всего более детализированными внутренними процедурами системы качества. Каждый аудитор использует свой набор аудиторских техник под конкретную задачу (рис. 5) как по отдельности, так и в комбинации.

Кто проводит аудит? Аудит может быть проведен самостоятельно держателем производственной лицензии либо через лицо (организацию), действующее от его имени по контракту (рис. 6). И как раз вопрос для всех, кто отрицает возможность за-

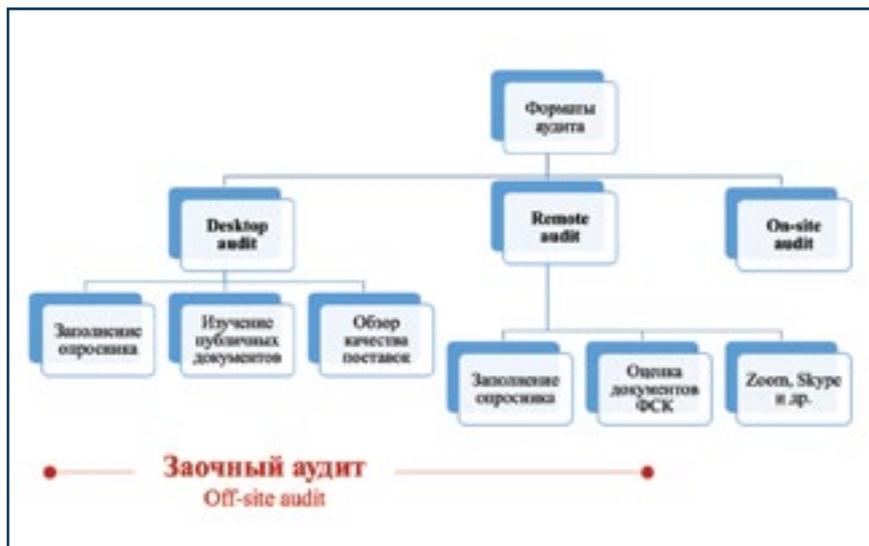


Рис. 3. Форматы аудита поставщика

ФОРМАТ АУДИТА	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
Очный аудит (on-site audit)	<ul style="list-style-type: none"> • Большой объем данных для оценки • Оценка прослеживаемости, целостности данных, культуры производства • Налаживание контактов и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость • Чужая территория, чужой язык • Высокая вероятность отказа поставщика от проведения аудита • Ограниченность сферы аудита открытой частью мастер-файла ASMF, DMF • Необходимость обеспечивать безопасность аудиторов
Удаленный (дистанционный) аудит (remote audit)	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение затрат на проведение аудита (как минимум, экономия на командировках) • Гибкость 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченность данных для формирования заключения • Риск непризнания результатов аудита со стороны уполномоченного органа
Документарный аудит (desktop audit)	<ul style="list-style-type: none"> • Минимальные затраты на проведение аудита (временные, людские, финансовые) • Наличие у аудитора запаса времени, необходимого для формулирования заключения 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченность данных для формирования заключения • Регуляторный риск непризнания результатов аудита со стороны уполномоченных органов

Рис. 4. Преимущества и недостатки разных форм аудитов

ДОКУМЕНТАРНЫЙ АУДИТ	УДАЛЕННЫЙ АУДИТ	ОЧНЫЙ АУДИТ
<ul style="list-style-type: none"> • Формирование опросников для заполнения поставщиком и (или) аудитором • Запрос данных и последующий анализ документов и (или) записей • Наблюдение (базы данных, активность в социальных сетях, открытая отчетность, список клиентов, рекомендательные письма) • Признание сертификатов (GMP/GDP, ISO 13485, ISO 22000, ISO 17025 и др.) • Документированный анализ рисков и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Формирование опросников для заполнения вместе с поставщиком • Запрос данных и последующий анализ документов и (или) записей • Наблюдение (видеокамеры, дроны, удаленный доступ в базы данных поставщика) • Опрос персонала (телефонный звонок, видеоконференция) • Оценка реакции на имитацию проблемных ситуаций • Совместная (перекрестная) обработка накопленных данных • и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Формирование опросников для аудитора • Анализ документов и (или) записей, в том числе с участием проверяемых лиц • Обследование • Наблюдение за действиями персонала, сопоставление • Опрос персонала • Отбор образцов с линии для контроля • и др.

Рис. 5. Аудиторские техники для разных форм аудита

очного аудита: чем результат документарного аудита, проведенного самостоятельно, отличается от такового очного аудита, выполненного аудиторской компанией, на основании отчета которой вы принимаете решение об одобрении поставщика? Вопрос заключается не в выборе формата, а в том, для чего нам нужен аудит?

Аудит – это еще не гарантия поставки качественного сырья и материалов, а также оказания качественных услуг. Однако и входной контроль сырья и материалов также не является гарантией. Учитывая выборочный характер входного контроля, он будет эффективен только там, где уровень брака достаточно высок. И наоборот, при наличии гарантии получения качественного товара входной контроль нам не нужен.

Результаты входного контроля подтверждают или опровергают гипотезу о соответствии качества закупаемого товара (соответствие спецификации), данные аудита – о соответствии нашим ожиданиям или требованиям, предъявляемым к качеству работы поставщика. Результаты аудита, подтверждающие соответствие поставщика, позволяют ослабить входной контроль закупаемого у него товара и даже отказаться от проведения аудита, доверяя результатам контроля у поставщика. Это подтверждается пунктом 5.35 Части 1 GMP: «... производители готовой продукции могут использовать частично или полностью результаты испытаний утвержденного производителя исходных материалов, но должны как минимум выполнять испытание на подлинность каждой серии в соответствии с приложением 8 GMP». Однако для этого необходимо выполнить ряд условий, заявленных в пункте 5.36 Части 1 GMP: «... для передачи испытаний сторонней организации должны быть соблюдены следующие требования: (i) особое внимание следует уделять контролю за распределением (транспортированием, дистрибуцией, хранением и поставкой) сырья в целях обеспечения того, чтобы ре-



Рис. 6. Организации, которые могут проводить аудит поставщика

зультаты испытаний были по-прежнему применимы к поставленным материалам; (ii) необходимо проводить АУДИТЫ площадки (площадок), на которых осуществляются испытания исходных материалов (в том числе и отбор образцов) и пр. ...»

С помощью аудита можно проверить способность поставщика производить и поставлять товар и (или) оказывать услугу, соответствующие нашим требованиям, определить его способность удерживать качество и (или) уровень сервиса на должном уровне. На основании результатов аудита можно значительно сократить объем входного контроля и достичь огромной экономии ресурсов. Но можно ли принимать такие решения, ориентируясь на результаты заочных аудитов? Давайте разберемся.

В правилах GMP нет указания на формат аудита. Однако есть ряд связанных с GMP документов, разъясняющих отдельные положения (преимущественно для производителей АФС).

Например, в материалы регистрационного досье необходимо включать Декларацию Уполномоченного лица о соответствии производителя АФС требованиям GMP и согласно руководящим указаниям по ее составлению [5]. Такая «... декларация должна быть основана на

результатах аудита производителя АФС. В соответствии с установившейся надлежащей практикой аудит должен быть проведен на производственной площадке (так называемый аудит на площадке – очный аудит). Аудит не может быть заменен сертификатами GMP от соответствующего уполномоченного органа». На вопрос о «... допустимости применения удаленной проверки, основанной на данных анкетирования, изучении документации, использовании результатов аналитического контроля и (или) накопленного опыта работы» с поставщиком для подтверждения соответствия производителя АФС требованиям GMP Европейское агентство лекарственных препаратов указывает [6]: «... инспекторы Европейской экономической зоны в большинстве случаев не приветствуют «бумажные» (paper-based) аудиты как таковые, поскольку они не обеспечивают такой же уровень гарантий, как непосредственная (очная) оценка (on-site assessments) площадки, но ПРИЗНАЮТ их ЧАСТЬЮ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОЙ СТРАТЕГИИ. В частности, такие аудиты особенно ПРИМЕНИМЫ при наличии НЕДАВНЕЙ ИНСПЕКЦИИ с положительным результатом и АУДИТОВ с удовлетворительной оценкой в прошлом. Они не могут заменить очные аудиты (on-

site audits) производителей АФС, но могут служить полезной промежуточной и временной оценкой в рамках программы аудита производственной площадки». Как это понять? Например, первичный аудит – очный, через два года – удаленный (промежуточный), еще через год – документарный (снова промежуточный) и через 1 – 2 года – снова очный (повторный). В результате аудит поставщика проводится каждые 1 – 2 года, но очный аудит – один раз в 4 – 5 лет.

В соответствии с руководящими указаниями ICH Q9 (Часть 3 GMP): «... факторы, которые нужно учитывать при выборе частоты и формы аудита:

- наличие требования проводить аудит;
- критичность закупаемых позиций;
- текущий статус поставщика (по результатам предыдущей оценки);
- результаты предыдущих аудитов, достаточность выполненных CAPA;
- результаты Обзора качества за предыдущий отчетный период;
- наличие изменений у поставщика и др.»

Другими словами, уполномоченные органы не исключают возможность выбора заочной формы аудита с целью оценки соответствия производителей АФС для промежуточных и (или) повторных аудитов. И точно нет ни одного указания на формат аудита для оценки соответствия поставщиков вспомогательных веществ, упаковочных и печатных материалов, поставщиков аутсорсинговых услуг и пр., в то время как международные стандарты [3, 4] широко декларируют возможность проведения документарных и удаленных аудитов.

Очный аудит (on-site audit) поставщиков (производителей, дистрибьюторов, посредников) во многих случаях выгоден для производителей лекарственных препаратов не столько с позиции надежной и объективной оценки соответ-

ствия (этого можно достичь с помощью других методов), сколько с позиции возможного налаживания связей, бенчмаркинга, элемента вовлечения/воспитания поставщика, сокращения объема входного контроля и (или) снижения контрактной цены (в случае выявления недостатков). Однако очный аудит несет прямые угрозы для поставщика – шпионаж, отвлечение ресурсов, потеря клиента вследствие недостаточной квалификации аудитора и (или) его предвзятости и др. Что касается заочного аудита, то здесь тоже есть проблемы, основной из которых является потеря конфиденциальности (например, скриншоты документов, записей с экрана, несанкционированная запись видео- и (или) аудиointервью с персоналом и др.). Поэтому довольно часто можно столкнуться с отказом поставщика от проведения очного аудита либо с согласием на прохождение такового только при наличии гарантий на закупку его товара в больших объемах и (или) на долгосрочный период, либо с просьбой оплатить ему время, которое будет затрачено на аудит, либо предложением обратиться к аудиторской компании, одобренной самим поставщиком. Вариантов много. Особенно это характерно для монополистов, лидеров рынка и (или) держателей закрытой части мастер-файла АФС (ASMF, DMF).

Тем не менее в руководящих указаниях по заполнению шаблона Декларации Уполномоченного лица [3] о соответствии производителя АФС требованиям GMP заявлено: «... если доступ аудитора к месту проведения аудита необоснованно ограничен или не разрешен производителем АФС, необходимо искать альтернативные источники, исходя из соображений общественного здравоохранения». Другими словами, нужно искать другого поставщика. Однако «... заочный (off-site), удаленный (remote) или документарный (paper-based) аудит может быть оправдан с позиции соотношения польза/риск, но такую возможность следует рассматривать в каждом

конкретном случае. В таких случаях уровень контроля должен обеспечивать уверенность в том, что АФС соответствует назначению и не будет негативно влиять на безопасность и эффективность лекарственного препарата. Ожидается, что Уполномоченное лицо будет обосновывать существующие меры контроля на научной основе и документировать оценку риска, ориентируясь на специфику каждого конкретного продукта». Получается, что если невозможно провести очный аудит производителя АФС и при этом найти альтернативного (другого), более сговорчивого производителя этой АФС, можно, как минимум, провести документированный анализ рисков и выбрать для контроля каждой поставки усиленную схему входного контроля (каждая серия или даже каждый контейнер, увеличенный размер выборки, контроль всех характеристик спецификации, возможно, даже дополнительных показателей качества и т.п.).

По результатам любого аудита (очного, заочного) должен быть составлен аудиторский отчет, в котором будет отражена вся собранная информация, включая выявленные недостатки. Независимо от формата аудита целесообразно использовать единый шаблон отчета. Исходя из вопросов-ответов ЕМА, «... инспектор может рассмотреть такие отчеты как часть системы подтверждения производства сырья в условиях GMP и ожидает увидеть в них ответы поставщика и данные об устранении каждого из выявленных недостатков». Такой интерес со стороны инспектора понятен, ведь поставщик является «продолжением» системы качества заказчика.

Заключение

Регуляторный риск выбора заочного формата аудита характерен только в отношении производителей АФС и поставщиков критических аутсорсинговых услуг. Выбирать такой формат нужно с особой осторожностью, учитывая разъяснения Европейского агентства по лекарственным средствам [5, 6]. В ходе

инспекции производителя лекарственных препаратов инспектор всегда будет интересоваться методами, полагаясь на которые Уполномоченное лицо подписывает Декларацию о соответствии производителя АФС требованиям GMP, которую затем включают в материалы регистрационного досье. И если объем и характер собранных доказательств окажутся неубедительными, уполномоченный орган может назначить дополнительную инспекцию для производителя АФС [7].

Тем не менее в исключительных случаях, например, в ситуации объявленной пандемии, вводимых ограничений для перемещения товаров, транспорта и (или) населения, при угрозе жизни и (или) здоровью auditors и т.п., также может быть обоснован выбор в пользу заочного аудита производителя АФС.

Проведение заочного (удаленного и (или) документарного) аудита в большей мере характерно для производителей и (или) поставщиков:

- вспомогательных веществ;
- упаковочных и печатных материалов;
- моющих и дезинфицирующих средств «для чистых помещений»;
- расходных материалов, используемых в асептической зоне (бумага для протоколов из нетканых

материалов, стерильные ручки, маркеры и др.);

- защитной одежды для «чистых помещений»;
- программного обеспечения;
- сервисных логистических компаний (хранение, перевозка);
- услуг консультантов;
- и др.

В отношении этих категорий поставщиков никаких нормативных ограничений нет. Во введении к правилам GMP [1] заявлено:

«... могут существовать иные приемлемые методы, отличные от описанных в настоящих Правилах, с помощью которых можно соблюсти принципы управления качеством. Правила GMP не направлены на ограничение развития каких-либо новых концепций или новых технологий, которые прошли валидацию и обеспечивают уровень управления качеством, по меньшей мере эквивалентный установленному настоящими Правилами». А значит выбор всегда остается за организацией, в интересах которой проводится аудит.

Объекты, виды (форматы) и методы аудита производителей и (или) поставщиков, в соответствии с 4.29 Части 1 GMP, должны быть задекларированы в документации системы качества (политика, процедуры, планы) и оформлены, например, в виде мастер-файла аудитов поставщиков. Для этой цели до-

Автор



Александр В. Александров, руководитель Группы компаний «ВИАЛЕК», ведущий аудитор Европейской организации качества (EOQ), консультант, тренер по GMP/GDP

полнительно можно использовать новую версию международного стандарта ISO 19011:2018 [3] и методические указания ВОЗ [4] по организации удаленных (дистанционных) аудитов. Дополнительно, с учетом пунктов 5.27 и 5.29 Части 1 GMP, целесообразно провести формализованный анализ рисков, связанных с организацией заочных (документарных, дистанционных, удаленных, виртуальных) аудитов. ■

Ссылки на литературные источники:

1. Действующая редакция принципов и правил Надлежащей производственной практики GMP (ЕС).
2. Руководящие указания EMA по формализованной оценке риска для вспомогательных веществ от 19.03.2015 г. (Часть 3 GMP).
3. Международный стандарт ISO 19011:2018 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента».
4. Guidance on good practices for desk assessment of compliance with good manufacturing practices, good laboratory practices and good clinical practices for medical products regulatory decisions, annex 9 to WHO Technical Reports No.1010, 2018.
5. Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture. «The QP declaration template» от 21.05.2014 г., www.ema.europa.eu.
6. Вопросы-ответы Европейского агентства лекарственных средств по Надлежащей производственной практике (GMP), www.ema.europa.eu.
7. Guidance on the occasions when it is appropriate for competent authorities to conduct inspections at the premises of manufacturers, importers and distributors of active substance and manufacturers or importers of excipients used as starting materials, September 2014, Procedures Related to GMP Inspections, EMA, www.ema.europa.eu.