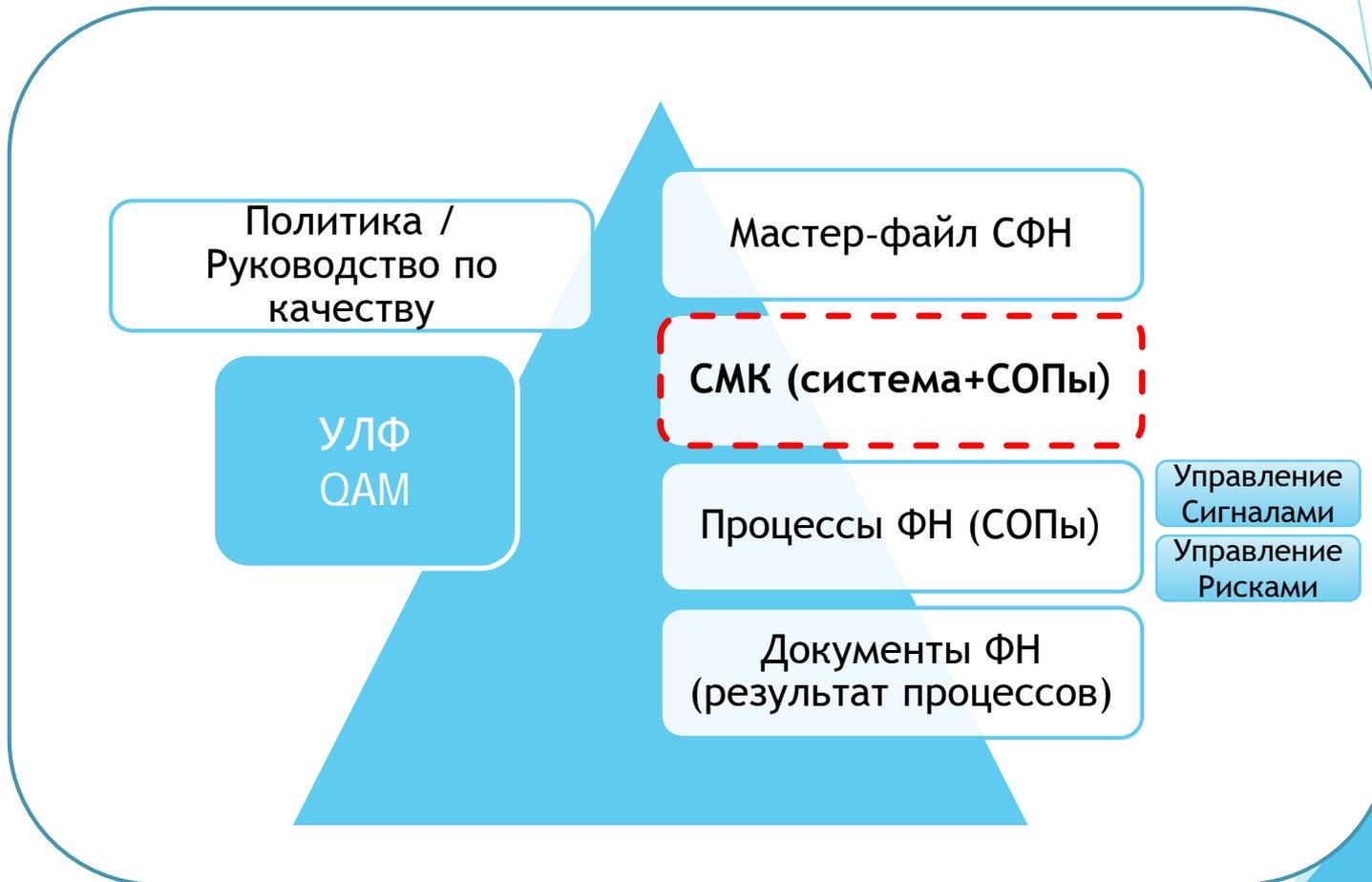


Система менеджмента качества СФН

Дмитрий Мануилов

2018

Структура системы Фармаконадзора



Роль СМК в фармаконадзоре

- Значительно больше, чем в КИ и доКИ
- Определяет систему ФН
- Является главным элементом системы ФН

2	
СОДЕРЖАНИЕ	
1. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
2. <u>ТРЕБОВАНИЯ К СИСТЕМЕ КАЧЕСТВА</u>	10
2.1. Система качества	10
2.2. Принципы надлежащей практики фармаконадзора	10
2.3. Ответственные за систему качества	10
2.4. Обучение персонала	11
2.5. Средства и оборудование для фармаконадзора	11
2.6. Обеспечение соответствия держателями регистрационных удостоверений	12
2.7. Обеспечение соответствия регуляторными органами	12
2.8. Управление документацией	13
2.9. Документация системы качества	13
2.10. Дополнительная документация по системе качества держателя регистрационного удостоверения	14
2.11. Дополнительная документация по системе качества регуляторных органов	14
2.12. Критические процессы в фармаконадзоре	14
2.13. Контроль функционирования и эффективности системы фармаконадзора и ее системы качества	15
2.14. Уполномоченное лицо по фармаконадзору	15
2.15. Квалификации квалифицированного лица, уполномоченного по фармаконадзору в ЕАЭС	16
2.16. Функции квалифицированного лица, уполномоченного по фармаконадзору в ЕАЭС	17
2.17. Специфические процессы системы контроля качества у держателей регистрационных удостоверений в ЕАЭС	18
2.18. Требования к системе качества при делегировании держателем регистрационных удостоверений выполняемых функций по фармаконадзору	19
2.19. Общие обязанности по фармаконадзору в рамках нормативно-правовой системы ЕАЭС	19
2.20. Функции регуляторных органов государств-членов ЕАЭС	19
2.21. Планирование готовности к фармаконадзору при экстренных ситуациях в общественном здравоохранении	20
3. МАСТЕР-ФАЙЛ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА	21
3.1. Структуры и процессы	21
3.2. Регистрация и поддержание мастер-файла	21

Цели СМК в системе ФН

- Выполнение постоянного мониторинга данных по ФН, разработка и внедрение мер минимизации риска при определении их необходимости, надлежащая оценка данных по безопасности вне зависимости от источника их получения (со стороны пациентов, медицинских и фармацевтических работников, опубликованных в медицинской литературе, выявленных в ходе пострегистрационных исследований, и др.)
- Выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности ЛП, включая информацию о НР, развившихся в том числе при применении не в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению
- Выполнение требований законодательства по представлению в РО информации о НР и иной информации по безопасности, обеспечения качества, целостности и полноты представляемой информации, надлежащей валидации сигналов, а также исключение дублирования сообщений; разработка и внедрение соответствующих СОП;

Цели СМК в системе ФН

- Обеспечение эффективной взаимосвязи с РО, включая информирование об изменениях профиля безопасности ЛП и новых рисках, МФ системы ФН, системы управления рисками, мер минимизации риска, периодического обновляемого отчета по безопасности, корректирующих и предупредительных мерах, пострегистрационных исследованиях по безопасности;
- Обеспечение соответствия информации по ЛП (инструкции по медицинскому применению, листка-вкладыша) современному уровню научных знаний;
- Обеспечение медицинских работников и пациентов соответствующей информацией по безопасности.

Функции для достижения целей СМК

- обеспечение документирования СМК в соответствии с требованиями Мастер-Файла и письменными процедурами;
- обеспечение надлежащего контроля и документирования всех изменений в системе ФН и СМК;
- обеспечение возможности обучения персонала;
- обеспечение требуемыми ресурсами (в т.ч. необходимыми помещениями, оборудованием и т.д.);
- выполнение регулярной оценки работы системы фармаконадзора, с подтверждением ее эффективности. При необходимости должны реализовываться требуемые корректирующие и предупредительные мероприятия;

Функции для достижения целей СМК

- обеспечение наличия эффективного механизма реализации соответствующих мер в случае выявления изменений профиля безопасности разрабатываемых/выпускаемых лекарственных препаратов;
- обеспечение своевременного выявления и принятия при необходимости корректировочных и предупредительных мер в случае несоблюдения требований к качеству системы фармаконадзора;
- обеспечение проведения регулярных внутренних аудитов системы

Структура СМК



RQA

Компоненты СМК



- Контроль документооборота (процедуры и записи)
- Распределение функций и ответственностей
- Квалификация и тренинг
- Проверка и контроль
 - Внутренний аудит
 - Внешний аудит (вендоры)
- Отклонения и корректирующие действия
- Контроль изменений
- BC/DR (business continuity and disaster recovery)
- QRM, управление рисками

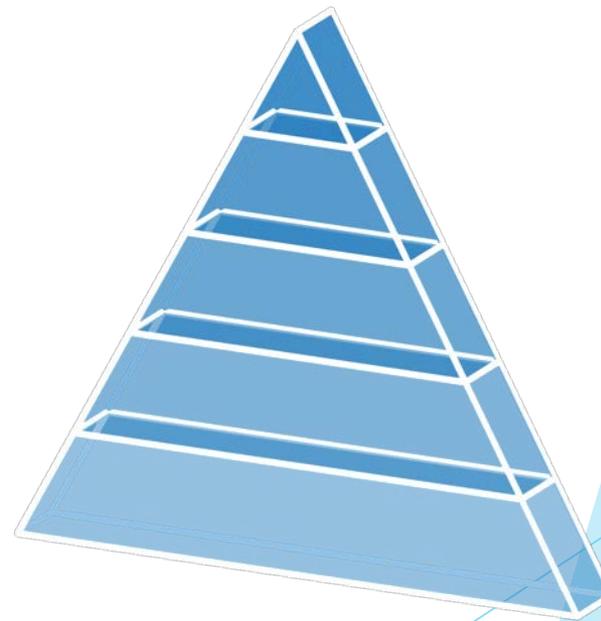
1. Структура документов качества

- Все документы делятся на регламентирующие и регистрирующие
 - К регламентирующим документам относятся документы СМК (политики, руководства, СОПы, инструкции, шаблоны, формы, и т.д.), а также все письменные договоры с партнерами и иные связанные документы.
 - К регистрирующим документам относятся записи и отчеты.
- Все документы в рамках СМК являются **контролируемыми** документами:
 - Отслеживание изменений, контроль версий
 - Защита от случайных изменений, контроль распространения
 - Ознакомление с документами

1. Структура документов качества

Регламентирующие документы разделены на 5 уровней в соответствии с иерархией данных документов:

- Политика в области качества
- Руководство по качеству, МФСН
- СОПы
- Инструкции
- Формы, шаблоны, приложения



2. Обязанности, квалификация и тренинги

- Распределение обязанностей в компании
- Согласование должностных инструкций
- Матрица тренингов / тренинговый план
- Программа тренингов (СОПы и другие)
- Личные папки

Квалификация и обязанности персонала

▶ Основные вопросы:

- Соответствует ли квалификация и опыт сотрудников выполняемым ими функциями?
 - Как руководство организации **распределяет** функции и ответственность между сотрудниками?
 - Как руководство организации **контролирует** распределение функций и ответственности между сотрудниками?
 - Как руководство организации **обеспечивает** требуемый уровень квалификации сотрудников?

Требуются документально подтвержденные ответы на эти вопросы.

Распределение обязанностей

- ▶ Организационная структура (оргчарт):
 - ▶ Headcount
 - ▶ Back-ups
 - ▶ Reporting
 - ▶ Controlled document
- ▶ Должностные инструкции каждого сотрудника (job description)
 - ▶ Утверждены руководством
 - ▶ Подписаны сотрудником
- ▶ Матрицы ответственностей (RACI)
- ▶ Регламенты, СОП и иные документы

Обучение

- Обучение:
 - ✓ Вводное
 - ✓ Плановое
 - ✓ Внеплановое (например, в рамках САРА)
- Обучение:
 - ✓ Внутреннее
 - ✓ Внешнее
- Обучение:
 - ✓ По внешним нормативным требованиям (регуляторные, отраслевые)
 - ✓ По внутренним процедурам (СОП, договоры)
 - ✓ Общее (навыки, компетенции)
 - ✓ Специальное (оборудование, ПО, и т.д.)

Обучение по СОП

- ▶ Персонал должен быть ознакомлен с документом (и обучен, когда требуется) до начала его использования (как правило, до даты вступления в действие)





Личные папки

- 1. Резюме (CV, curriculum vitae)**
 - ▶ Содержит основные сведения о квалификации, опыте сотрудника и основном обучении (например, GCP)
 - ▶ Обновляется по мере необходимости но не реже 1 раза в год
 - ▶ Подписано и датировано сотрудником
- 2. Документы о внутреннем обучении (вводном, плановом, внеплановом)**
 - ▶ В соответствии с СОП организации
- 3. Подтверждение внешнего обучения (сертификаты)**
- 4. Документы о профильном образовании (диплом, сертификаты)**
- 5. Должностная инструкция (копия)**
 - ▶ Подписана сотрудником и утверждена руководством
 - ▶ Обновляется по мере необходимости

3. Внутренние аудиты

Одна из главных функций QA

- ▶ Объект аудита - сама организация и ее СМК
 - ▶ Организация целиком
 - ▶ Отдельные подразделения, процессы или проекты
- ▶ Заказчик аудита - руководство компании (менеджмент)
- ▶ Цель аудита - устранение системных несоответствий, улучшение деятельности компании и повышения качества и эффективности организации

3. Внутренний аудит

Аудиту подлежат:

- Все процессы и задачи системы ФН, а также применение системы ФН
- Система обучения персонала, ведение личных папок, документы о квалификации и обучении персонала, распределение обязанностей персонала в компании и в проектах, соответствие функций и квалификации
- Система обеспечения качества: управление СОП, контроль качества, оценка рисков, проведение внутренних аудитов, выполнение плана мероприятий, несоответствия, аудиты поставщиков
- Оборудование и инфраструктура ИТ, резервное копирование данных, информационная безопасность
- Управление данными и документами

Внутренние аудиты

- ▶ Стандарты аудита - все применимые требования:
 - ▶ Нормативные и регуляторные требования
 - ▶ Внутренние процедуры (СОП)
 - ▶ Договоры
 - ▶ КПЭ и внутренние цели компании
- ▶ Аудитор - максимально независимый от проверяемых процессов
 - ▶ Сотрудник компании (сотрудник QA)
 - ▶ Независимый внешний аудитор

Документация внутренних аудитов

1. Стратегия (описана в QM / PVMF / СОП)
2. Процедура (СОП)
3. Программа на год (plan/program)
 - Одобряется руководством
4. План каждого аудита (plan/agenda)
 - Готовится аудитором перед аудитом
 - Свидетельства аудита
 - Документы, собранные непосредственно при проведении аудита
5. Отчет об аудите
 - Готовится аудитором
 - САРА план и закрывающие документы
 - Составляется аудируемой стороной, одобряется аудитором и руководством компании

3. Внутренний аудит

Аудиты могут проводиться в форме:

- Аудита структурных отделов
- Аудит процессов
- Аудит деятельности по отдельным ЛП / Партнерам
- Аудитор составляет план (agenda) внутреннего аудита, включающий описание **отдельных этапов и задач аудита**, а также **описание методов проведения аудита**, выбранных исходя из **рисков**, сопряженных с областью аудита.
- В плане предусматриваются стартовое и закрывающие совещания, присутствие УЛФ на которых обязательно.
- При составлении плана допустимо консультироваться с УЛФ/другими сотрудниками, однако должна быть гарантирована независимость и объективность планирования.

3. Внутренний аудит

После проведения аудита сотрудник отдела обеспечения качества отвечает за:

- Обсуждение с УЛФ и остальными вовлеченными сотрудниками результатов аудита
- Разработку и реализацию плана корректирующих и предупреждающих мероприятий
- Включение в МФ актуальной копии Программы внутренних аудитов (хранятся программы за последние 10 лет) в случае запроса о предоставлении доступа/копии МФ
- Перечень неразрешенных критических и значительных замечаний по результатам аудитов - QAM формирует заслепленный перечень неразрешенных критических и значительных замечаний аудитов на основании незакрытых планов CAPA и помещает в МФ в случае запроса

Подразделение QA

Функции QA менеджера в маленьких и средних организациях:

- Управление документооборотом (SOP-management)
- Проведение обучения (training-management)
- Управление поставщиками (vendors management)
- Управление отклонениями, претензиями, CAPA
- Прием аудитов со стороны спонсоров
- Контроль архивации (архивариус)
- Контроль оборудования и помещений
- Управление изменениями и рисками
- Планирование и проведение внутренних аудитов



Данная деятельность должна проверяться во время внутренних аудитов **независимым аудитором**



Для **маленьких и средних организаций** оптимально привлечение **независимого внешнего аудитора** для проведения **ежегодных комплексных внутренних аудитов**

4. Процессы

Процедуры работы с индивидуальными сообщениями о НР: сбор, обработка, управление, контроль качества, получение недостающих данных, присвоение номера, классификация, выявление повторных сообщений, оценка и своевременное представление

Разработка, подготовка (включая оценку данных и контроль качества), представление и оценка периодических обновляемых отчетов по безопасности

Непрерывный мониторинг профиля безопасности и соотношения польза-риск зарегистрированных ЛП

Выявление, изучение и оценка сигналов

Внедрение, реализацию и оценку системы управления рисками с оценкой эффективности мер минимизации риска

Информирование РО обо всех изменениях в оценке соотношения польза-риск зарегистрированных ЛП

Информирование медицинских и фармацевтических работников, пациентов обо всех изменениях в оценке соотношения польза-риск с целью обеспечения безопасности и эффективного применения ЛП

Обеспечение поддержания информации по безопасности ЛП, включая ИМП, в соответствии с современным уровнем научных медицинских знаний, включая сделанные заключения по оценке и рекомендации РО, внесение изменений по безопасности в ИМП;

Выполнение обязательств при вызове РО и представление ответов на запросы РО, включая представление в РО правильной и полной информации

Выполнение всех требуемых действий в случае изменения регистрационного статуса по причине пересмотра профиля безопасности

Обеспечение взаимодействия между ФН и системой контроля качества ЛП (Компании или Партнеров)

Источники информации об отклонениях



Обработка отклонений

Выявление

- Обработка не зависит от пути выявления

Документирование

- Все выявленные отклонения должны быть задокументированы (журнал отклонений, отчет об аудите, форма отклонения, и т.д.)

Оповещение

- В зависимости от значимости - по процедуре эскалации

Анализ и разработка CAPA

- Анализ причин, последствий (root cause analysis, RCA)
- Выработка плана по коррекции и профилактике отклонений

Внедрение CAPA, контроль и верификация

- Контроль сроков и полноты исполнения плана CAPA
- Контроль достижения целей CAPA

Разработка плана САРА

- ▶ В плане указываются:
 - ▶ Достаточно подробное описание планируемых мероприятия
 - ▶ Ответственный за выполнение (с минимально достаточным уровнем полномочий)
 - ▶ Срок для выполнения
- ▶ Каждое мероприятие записывается отдельно (не стоит дробить мероприятия или объединять несколько)
- ▶ План должен быть одобрен руководством с необходимым уровнем полномочий

Управление поставщиками

Процедура передачи функций и обязанностей по ФН (аутсорсинг) поставщику состоит из следующих этапов:

- ▶ Определение потребности в аутсорсинге, составление спецификации услуг с требованиями к ним
- ▶ Идентификация поставщиков исходя из спецификации
- ▶ Оценка, аудит и одобрение поставщиков (если привлекаются новые поставщики)
- ▶ Выбор поставщиков (через процесс тендера), заключение контракта
- ▶ Мониторинг и контроль поставщика, проведение аудитов
- ▶ Эскалация / расследование происшествий
- ▶ Завершение аутсорсинга

«Задачи-минимум» для СМК

Управление поставщиками

Аудит - единственный известный науке способ адекватно оценить адекватность поставщика до начала совместной работы

- ▶ Альтернативные / вспомогательные методики (опросники, метрики) - проводятся для предварительной оценки, либо в случае невозможности или нецелесообразности (незначимый поставщик) аудита
- ▶ Конкретный способ оценки поставщика определяется процедурами, с использованием оценки рисков
- ▶ Очень важна обратная связь о поставщике от проектной команды после начала работы

6. Контроль изменений. BC/DRP

- Процедура Change Control
 - Мониторинг необходимости внесения изменений в процессы.
 - Инициирование и планирование изменения.
 - Оценка планируемых изменений и их возможных последствий.
 - Внедрение изменений.
 - Верификация и финальная оценка.
- Процедура создания и поддержания плана по восстановлению в случае происшествий и поддержанию деятельности (BC/DRP)
 - Создание плана: анализ рисков, разработка и валидация плана действий
 - Обучение по плану
 - Тестирование плана
 - Обновление плана

7. Quality Risk Management

ICH Q9 Guideline Quality Risk Management

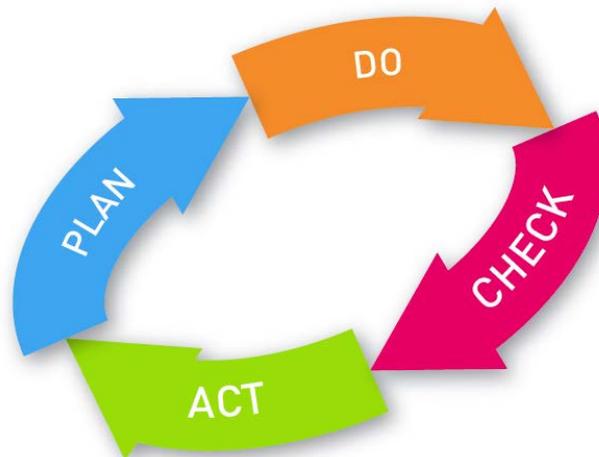
Quality management system should use a risk-based approach:

- Critical process/data identification
- Risk identification
- Risk evaluation (likelihood, impact, detectability)
- Risk control
- Risk communication
- Risk review
- Risk reporting

8. Ревью. Цикл Деминга

СМК предусматривает:

- создание структуры СМК и планирование интегрированных и согласованных процессов (планирование качества, “Plan”);
- выполнение задач и обязанностей СМК (контроль качества, “Do”);
- контроль и оценку эффективности работы структур и процессов с СМК (обеспечение качества, “Check”);
- корректировку и улучшение структуры и процессов СМК (улучшение качества, “Act”).



СОП

1. Управление СОП
2. Документооборот (записи, хранение, архивирование)
3. Обучение сотрудников, квалификация, обязанности, личные папки
4. Отклонения, CAPA
5. Внутренние аудиты
6. Вендоры + аудиты (если поставщики есть)
7. DR/BCP
8. Контроль изменений
9. Управление рисками

Вопросы?

Dmitry Manuilov
dmanuilov@gmail.com