ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
СОВЕТ

Р Е Ш Е Н И Е

«15» июля 2022 г. **№ 110** г. Витебск

О внесении изменений в Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза

В соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктом 88 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, Совет Евразийской экономической комиссии **р е ш и л:**

1. Внести в Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89, изменения согласно приложению.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 180 календарных дней с даты его официального опубликования.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:

От Республики Армения	От Республики Беларусь	От Республики Казахстан	От Кыргызской Республики	От Российской Федерации
М. Григорян	И. Петришенко	Б. Султанов	А. Касымалиев	А. Оверчук

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 15 июля 2022 г. № 110

ИЗМЕНЕНИЯ,
вносимые в Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза

1. По тексту слова «правила надлежащей производственной практики Союза, утверждаемые Комиссией» в соответствующем падеже заменить словами «Правила производственной практики» в соответствующем падеже, слова «фармакопея Союза, утверждаемая Комиссией,» в соответствующем падеже заменить словами «Фармакопея Союза» в соответствующем падеже, слова «правила надлежащей лабораторной практики, утверждаемые Комиссией,» в соответствующем падеже заменить словами «Правила лабораторной практики» в соответствующем падеже, слова «правила надлежащей практики фармаконадзора Союза, утверждаемые Комиссией,», слова «правила надлежащей практики фармаконадзора Союза, утверждаемые Комиссией» в соответствующем падеже заменить словами «Правила практики фармаконадзора» в соответствующем падеже, слова «правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемые Комиссией» в соответствующем падеже заменить словами «Правила регистрации и экспертизы» в соответствующем падеже, слова «Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и надлежащей

практикой фармаконадзора» заменить словами «Правилами регистрации и экспертизы и Правилами практики фармаконадзора».

2. Абзац четвертый раздела I после слов «производителей лекарственных средств,» дополнить словами «учреждения по забору (проверке) крови,».

3. В главе 1:

а) в предложении втором абзаца второго пункта 2.3.2.1 слова «Фармакопей Евразийского экономического союза (далее – Фармакопея Союза» заменить словами «Фармакопеей Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее – Фармакопея Союза), или в»;

б) в приложении к указанной главе в нумерационном заголовке слово «исследования» заменить словом «исследований».

4. В предложении первом абзаца второго пункта 6.В.1 главы 2 слова «правилами надлежащей производственной практики Союза, утверждаемыми Комиссией» заменить словами «Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила производственной практики)».

5. В пункте 5.2 главы 4:

в предложении первом слова «надлежащей производственной практики Союза, утверждаемые Комиссией,» заменить словами «производственной практики»;

в предложении третьем слова «правилами надлежащей лабораторной практики Союза, утверждаемыми Комиссией» заменить словами «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского

экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 (далее – Правила лабораторной практики)».

6. В подразделе 2.4 главы 6 в предложении первом слово «Комиссии» заменить словами «Евразийской экономической комиссии».

7. В главе 8:

а) в предложении втором абзаца второго раздела 6.5 слова «лекарственных средств и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения Союза, утверждаемым Комиссией» заменить словами «лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88»;

б) в предложении втором подраздела 6.6 слова «Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения Союза» заменить словами «требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения»;

в) в предложении четвертом подраздела 9 слова «требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, утверждаемым Комиссией» заменить словами «требованиям к инструкции по медицинскому применению

лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения».

8. В предложении первом абзаца первого подраздела 4.6 главы 11 слова «правила надлежащей практики фармаконадзора Союза, утверждаемые Комиссией» заменить словами «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 (далее – Правила практики фармаконадзора)».

9. В предложении втором абзаца второго пункта Р.3.5 главы 14 слова «надлежащей производственной практики Союза, утверждаемым Комиссией,» заменить словами «производственной практики».

10. В предложении первом подраздела 1.1 главы 15 слова «правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемые Комиссией» заменить словами «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы)».

11. В главе 15.4:

а) в подразделе 4.2 «Демонстрация эффективности двух путей введения препарата» слова «правилам надлежащей клинической практики Союза, утверждаемыми Комиссией» заменить словами «Правилам надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономический комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79»;

б) в предложении первом подраздела 4.4. слова «правилами регистрации и экспертизы лекарстве для медицинского применения» заменить словами «Правилами регистрации и экспертизы»;

12. В абзаце первом раздела 7 главы 15.8 слова «правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» заменить словами «Правилами регистрации и экспертизы».

13. В последнем абзаце раздела 4 главы 18 слова «правил надлежащей клинической практики Союза» заменить словами «Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

14. Дополнить главами 19 – 23 следующего содержания:

«Глава 19. Составление основного досье (мастер-файла) плазмы крови

1. Общие положения

1. Основное досье (мастер-файл) плазмы крови (далее – основное досье плазмы) должно содержать информацию, указанную в разделе III приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы. Исходные материалы, используемые для производства плазмы крови должны соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – соответствовать требованиям фармакопей государств-членов и Правил производственной практики.

При заготовке донорской крови должны соблюдаться требования законодательства государств-членов в области донорства крови.

Для целей настоящей главы и главы 20 настоящих Правил используются понятия, которые означают следующее:

«аудит» – систематизированный независимый документированный процесс получения подтверждения того, что работа действительно выполняется в соответствии с предусмотренными правилами, протоколами и процедурами, и оценки объективности этого

подтверждения с целью определения степени соблюдения проверяемых критериев;

«карантинное хранение» – физическая изоляция компонентов крови или поступающих материалов (реагентов) на срок ожидания приемки, выпуска или отбраковки компонентов крови либо поступающих материалов (реагентов);

«квалификационные исследования» – исследования, проводимые на постоянной основе в целях оценки компетентности (работы) сотрудников лаборатории при выполнении ими своих задач, в форме анализа ослепленных образцов, подготовленных внешним источником;

«плазма» – жидкая часть крови человека, в которой клетки крови находятся во взвешенном состоянии;

«плазма для фракционирования» – жидкая часть крови человека, остающаяся после отделения клеточных элементов от собранной крови в приемник, содержащий антикоагулянт, или отделенная с помощью непрерывной фильтрации или центрифугирования и предназначенная для производства лекарственных препаратов, получаемых из плазмы;

«прослеживаемость» – способность производителя плазмы проследить отдельную единицу крови или компонентов крови, полученных из нее, от донора до места назначения (реципиента, производителя лекарственных препаратов, места утилизации) и в обратном направлении;

«пул плазмы» – первое однородное объединение нескольких доз плазмы (например, после удаления криопреципитата), испытываемое на вирусные маркеры;

«ретроспективный анализ» – оценка, проводимая и документируемая по стандартной операционной процедуре при невыпуске единицы плазмы (отрицательной донации), выполняемая

путем обратного отслеживания и дополнительного испытания предыдущих донаций в течение по меньшей мере 6 месяцев до данной отрицательной донации вне зависимости от любой из следующих вызвавших ее причин:

несоответствие донора критериям здоровья для донора;

наличие последующей донации, положительной по любому из вирусных маркеров, у ранее отрицательного по вирусным маркерам донора;

нарушение процедур испытания плазмы на вирусные маркеры;

развитие у донора инфекционного заболевания, вызываемого агентом, потенциально передаваемым через препараты, получаемые из плазмы (ВГА, ВГВ, ВГС и другие вирусы гепатита, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, а также иные значимые инфекционные агенты);

развитие у донора вариантной болезни Крейтцфельдта-Якоба (вБКЯ);

развитие у реципиента крови или обнаружение (подозрение на обнаружение) в компоненте крови гемотрансфузионной инфекции, которая прослеживается до донора;

«сертификат основного досье плазмы» – документ, которым уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена удостоверяет соответствие качества плазмы статьям (монографиям) Фармакопеи Союза, а при их отсутствии – статьям (монографиям) фармакопей государств-членов, а также Правилам производственной практики;

«учреждение по забору (проверке) крови» – организация или объединение, отвечающие за какой-либо аспект сбора и испытания крови или компонентов крови человека независимо от цели их применения, а также за их обработку, хранение и реализацию, если они

предназначены для переливания. Понятие не включает в себя структурные подразделения медицинских организаций, осуществляющих клиническое применение донорской крови и ее компонентов;

«хранение запасов плазмы» – процесс, обеспечивающий сохранность единиц плазмы в течение определенного времени (обосновываемого заявителем), при котором допускается изъятие любых подозрительных донаций до их использования с целью формирования пулов плазмы;

«центр для заготовки крови (плазмы)» – площадка (включая испытательную площадку) или помещение для сбора, в которой осуществляется сбор крови или плазмы (с возможной обработкой и хранением).

2. Каждое учреждение по забору (проверке) крови должно получить одобрение уполномоченного органа государства-члена в соответствии с законодательством этого государства о донорстве крови и ее компонентов. Учреждения по забору (проверке) крови, осуществляющие деятельность по переработке, хранению и транспортировке плазмы, используемой для производства лекарственных препаратов, должны пройти инспектирование на соответствие Правилам производственной практики.

В основное досье плазмы включается общая информация о плазме с момента ее получения до формирования пула, важная для производства всех промежуточных фракций (включая криопреципитат), вспомогательных и действующих веществ, входящих в состав лекарственных средств или медицинских изделий, на которые распространяется основное досье плазмы.

3. Процедура сертификации основного досье плазмы не является обязательной при использовании основного досье плазмы в процессе производства криопреципитата и любых других промежуточных продуктов. Сведения о процессе производства, начинающемся с пула плазмы, не входят в основное досье плазмы. Они указываются в соответствующих разделах регистрационного досье лекарственного препарата, медицинского изделия или нового разрабатываемого лекарственного препарата, находящегося на этапах клинического исследования до его регистрации.

4. В основное досье плазмы необходимо включать всю информацию в соответствии с настоящей главой. Не следует давать ссылки на данные, содержащиеся в других основных досье плазмы.

5. В настоящей главе описана структура основного досье плазмы и данные о плазме, которые необходимо представить в составе основного досье плазмы с момента заготовки плазмы до ее объединения в пул или включать в регистрационное досье лекарственного препарата, если не используется процедура сертификации основного досье плазмы.

6. Заявителям или держателям регистрационного удостоверения, представляющим заключение (сертификат, свидетельство) Союза на основное досье плазмы, необходимо ссылаться на основное досье плазмы в регистрационном досье каждого лекарственного препарата, полученного из плазмы крови (далее – препараты крови). Разрешается ссылаться на несколько основных досье плазмы. Если информация относится к определенному лекарственному препарату (например, схема иммунизации доноров, используемая при производстве препаратов иммуноглобулинов специфических), ее необходимо включить в раздел 2.3.S регистрационного досье препарата крови.

В основное досье плазмы, указанная информация не включается, за исключением случаев, рассмотренных в настоящей главе.

2. Ежегодная актуализация основного досье плазмы

7. Информацию, содержащуюся в основном досье плазмы, необходимо ежегодно актуализировать и представлять для рассмотрения и утверждения в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов.

8. Документация для актуализации основного досье плазмы должна включать в себя следующую информацию:

а) краткое описание всех изменений и обновлений;

б) перечень изменений (включая все изменения, утвержденные в течение года, а также планируемые к внесению, заявление по которым подается для актуализации) по форме согласно приложению № 1 к настоящей главе. В указанном перечне должны быть приведены точные ссылки с указанием страницы и тома действующего основного досье плазмы;

в) вся информация о невыполненных обязательствах (мерах, которые предстоит принять в соответствии с решениями уполномоченных органов (экспертных организаций) государств-членов, проводивших экспертизу основного досье плазмы) и относящиеся к ним данные, касающиеся предыдущих экспертиз;

г) обобщенное основное досье плазмы, которое должно включать в себя все изменения и актуальную информацию с момента получения предыдущего сертификата основного досье плазмы (первоначального или ежегодно обновляемого), в том числе:

актуальные эпидемиологические данные и их научную оценку;

актуализацию раздела 1.1 основного досье плазмы, с указанием списка препаратов, сведения о которых указаны в заявлении на выдачу первого сертификата основного досье плазмы и действующего сертификата основного досье плазмы. Список должен быть актуализирован с целью установления взаимосвязи между готовыми лекарственными препаратами и источником плазмы для их получения. Актуализация этого списка не относится к изменениям основного досье плазмы. Всем держателям регистрационных удостоверений, которые используют новый источник плазмы, приводящий к изменению процесса производства начиная со стадии пулирования плазмы, необходимо подать заявление о внесении изменения в регистрационное досье лекарственных препаратов в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы. В остальных случаях необходимость внесения такого изменения в регистрационное досье при использовании нового источника плазмы определяется степенью влияния вносимого изменения на качество готового лекарственного препарата;

актуализацию разделов 2.1.3 и 2.3 основного досье плазмы. При этом изменения данных разделов не относятся к изменениям основного досье плазмы, а являются актуализацией (первоначальной или ежегодной) информации, представленной в предыдущем основном досье плазмы;

пересмотренную дорожную карту из раздела 1.3 основного досье плазмы (если применимо);

информацию об отказе от участия в дальнейшем получении и переработке плазмы, полученную ранее из третьих стран, и (или) учреждений или о тестировании донорских материалов и пулов плазмы,

или о контейнере (контейнерах) для крови (с указанием причин отказа) при наличии отказов от участия;

актуальный статус учреждений по забору (проверке) крови по итогам инспекции или аудита;

обновленные данные об участии в квалификационных исследованиях пулов плазмы (наименования тестируемых вирусных маркеров, в том числе с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот, приведенной в разделе 2.2.2 основного досье плазмы);

д) списки (перечни), включающие в себя:

случаи ретроспективного обнаружения признаков инфицирования донорского материала, включенного в пул плазмы, ВИЧ или вирусами гепатита А, В или С, произошедшие в течение прошедшего года. Перечень таких случаев должен прилагаться, несмотря на наличие обязательств у держателя регистрационного удостоверения извещать уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов, занимающиеся надзором за безопасностью препаратов крови, о любых случаях обнаружения признаков заражения ВИЧ или гепатитом донорского материала, добавленного в пул плазмы;

число донаций с положительными результатами тестирования на вирусные маркеры с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот в предприятии по фракционированию крови. Если указанное тестирование минипулов проводится держателем основного досье плазмы, в нем необходимо отразить результаты тестирования (с указанием количества проверенных минипулов и количества образцов донорской крови, показавших положительные результаты). Данные за прошлые годы указываются, если они актуальны для серий, которые могут находиться в обращении

(например, информация о периоде, когда учреждение по забору (проверке) крови активно поставляло плазму).

3. Структура основного досье плазмы

9. Основное досье плазмы, включает в себя следующие разделы:

раздел 1. «Общая информация (резюме) основного досье плазмы»;

раздел 1.1 «Перечень лекарственных препаратов, полученных из плазмы»;

раздел 1.2 «Общая стратегия обеспечения безопасности плазмы»;

раздел 1.3 «Общая логистика цепи поставки плазмы;

раздел 2. «Техническая информация об исходных материалах»;

раздел 2.1 «Происхождение (источник) плазмы»;

раздел 2.1.1 «Информация об учреждениях по забору крови, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным органом государства, а также эпидемиологические данные о гемотрансмиссивных инфекциях»;

раздел 2.1.2 «Информация об учреждениях по проверке крови, осуществляющих тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным органом государства»;

раздел 2.1.3 «Критерии отбора (отвода) доноров крови (плазмы)»;

раздел 2.1.4 «Система прослеживаемости донаций в учреждениях по забору (проверке) крови»;

раздел 2.2 «Качество и безопасность плазмы»;

раздел 2.2.1 «Соответствие статьям Фармакопеи Союза или статьям фармакопей государств-членов»;

раздел 2.2.2 «Исследование индивидуальных донаций крови (плазмы) и пулов крови (плазмы) на наличие инфекционных агентов,

включая сведения об аналитических методиках и для пулов плазмы – данные о валидации используемых методик»;

раздел 2.2.3 «Технические характеристики контейнеров для заготовки крови и плазмы, в том числе информация об используемых растворах антикоагулянтов»;

раздел 2.2.4 «Условия хранения и транспортировки плазмы»;

раздел 2.2.5 «Процедура карантинного хранения»;

раздел 2.2.6 «Характеристики пула плазмы»;

раздел 2.3 «Система взаимодействия производителя лекарственного препарата, полученного из плазмы и (или) предприятий по фракционированию с учреждениями по забору (проверке) крови».

4. Требования к составлению основного досье плазмы

Раздел 1.1 «Перечень лекарственных препаратов, полученных из плазмы» основного досье плазмы

10. В разделе 1.1 основного досье плазмы указывается перечень всех лекарственных препаратов, на которые он распространяется, включая зарегистрированные лекарственные препараты и препараты, находящиеся на рассмотрении в уполномоченных органах (экспертных организациях) государств-членов с целью регистрации, по форме, приведенной в таблице 1.

Таблица 1

Форма перечня лекарственных препаратов, полученных из плазмы

Наименование лекарственного препарата, полученного из плазмы	Торговое наименование (если применимо)		Сведения о регистрационном удостоверении (если применимо)		
	лекарственное средство	медицинское изделие	дата, номер	кем выдано	дата подтверждения регистрации (при наличии)

Примечания:

1. В качестве наименования лекарственного препарата необходимо использовать наименование основного действующего вещества, входящего в его состав (например, фактор свертывания VIII, IX, иммуноглобулин человека для внутривенного введения, альбумин человека).

2. Необходимо составить отдельные перечни в отношении:

лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующих веществ белки, выделенные из плазмы;

медицинских изделий, содержащих в составе стабильные белки крови или плазмы;

новых разрабатываемых лекарственных препаратов;

промежуточных фракций, включая криопреципитаты, продаваемых другим производителям;

лекарственных препаратов, содержащих в составе стабильные белки крови или плазмы (например, в качестве вспомогательных веществ или основных действующих веществ).

11. Кроме того, при наличии договоров и (или) соглашений между держателем основного досье плазмы и сторонними компаниями следует также представить список лекарственных средств, имеющих в своем составе стабильные производные крови или плазмы (например, действующие вещества, вспомогательные вещества, стабилизаторы).

Раздел 1.2 «Общая стратегия обеспечения безопасности плазмы» основного досье плазмы

12. В раздел 1.2 основного досье плазмы включаются результаты проведенной оценки вклада в общую безопасность пула плазмы каждого из значимых этапов его получения (от сбора крови (плазмы) до формирования пула).

13. В раздел также необходимо включить информацию о том, каким образом взаимосвязаны различные процессы получения пула плазмы и как это позволяет обеспечить общую безопасность получаемого пула плазмы. Эта информация должна завершаться оценкой того, насколько на каждом этапе получения пула плазмы учитываются следующие факторы:

эпидемиологические данные о гемотрансмиссивных инфекциях, зарегистрированных в определенной донорской популяции;

критерии использования донаций, полученных от первичных доноров (если применимо);

система критериев отбора доноров, в том числе меры для исключения доноров, являющихся носителями вариантной болезни Крейтцфельдта – Якоба;

скрининг донаций и в соответствующих случаях стратегия работы с минипулами, тестирование пулов плазмы;

пределы вирусной нагрузки для пулов плазмы и допустимые размеры пула плазмы, а также процедуры хранения запасов пулов плазмы и ретроспективного анализа пулов плазмы.

Необходимо представить схему (например, в виде диаграммы) проведения тестирования плазмы и стратегию тестирования пулов (минипулов плазмы) с целью подтверждения единства системы мер для

обеспечения безопасности пула плазмы, принимаемых организацией в процессе сбора, тестирования, хранения и транспортировки плазмы.

Необходимо описать предполагаемый остаточный риск попадания в производственный пул плазмы донаций, контаминированных вирусами.

Раздел 1.3 «Общая логистика цепи поставки плазмы» основного досье плазмы

14. В разделе 1.3 основного досье плазмы необходимо представить карту логистики, в которой подробно описывается цепь поставки плазмы от ее сбора до объединения в пул. В карте логистики указываются все учреждения по забору (проверке) крови, а также учреждения, принимавшие участие в обработке, хранении и транспортировке крови или плазмы, и описывается их взаимосвязь. В карте логистики необходимо отразить всю цепочку транспортировки пула плазмы (в том числе данные о пересечении границ и таможенном контроле, а также о стране-импортере).

Раздел 2. «Техническая информация об исходных материалах» основного досье плазмы

15. Качество и безопасность препаратов крови зависят от источника плазмы и последующих процессов производства таких лекарственных препаратов. Заготовка, тестирование, переработка, хранение и транспортировка плазмы – факторы, влияющие на обеспечение качества препаратов крови.

16. Учреждения по забору (проверке) крови должны:

в отношении заготовки и тестирования крови – соблюдать законодательство государств-членов в области донорства крови;

в отношении всех остальных видов деятельности, связанных с промышленным получением и (или) переработкой плазмы, – пройти инспектирование уполномоченными органами государств-членов на соответствие Правилам производственной практики и выполнять требования к обеспечению качества плазмы соответствующего Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – требованиям к обеспечению качества плазмы фармакопей государств-членов.

17. Если учреждение по забору (проверке) крови использует мобильные или временно оборудованные центры заготовки крови (плазмы), их работа должна быть организована с использованием системы менеджмента качества, действующей в учреждении по забору (проверке) крови, к которому они относятся.

18. В разделе 2.2 основного досье плазмы необходимо представить в виде таблиц перечни наименований и адресов места нахождения учреждений по забору (проверке) крови, включая любые субподрядные организации, которые осуществляют заготовку и (или) тестирование, хранение и транспортировку донорских материалов или тестирование пулов плазмы.

Раздел 2.1.1 «Информация об учреждениях по забору крови, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным органом, а также эпидемиологические данные о гемотрансмиссивных инфекциях» основного досье плазмы

19. В раздел 2.1.1 основного досье плазмы включается информация об учреждениях по забору (проверке) крови по форме согласно приложению № 2 к настоящей главе, содержащая перечень наименований и адресов места нахождения учреждений по забору крови, из которых поставляется плазма.

Если используются мобильные или временно оборудованные центры, в основном досье плазмы следует представить краткую информацию о взаимосвязи с учреждениями по забору крови. Необходимо документально подтвердить, что такие мобильные или временно оборудованные центры работают с соблюдением той же системы менеджмента качества, которая действует в учреждении по забору крови, к которому они относятся, а также указать поставщиков плазмы, к которым предъявляются особые требования (например, поставщики антирезусной плазмы).

20. В разделе 2.1.1 основного досье плазмы приводится краткое описание операций по сбору и переработке крови, которые проводятся в учреждениях по забору крови. С целью доказательства того, что плазма получена из учреждений по забору крови, одобренных уполномоченным органом государства, указывается дата проведения и результаты последней инспекции.

Если какие-то из учреждений по забору (проверке) крови исключены или временно отстранены от заготовки крови (плазмы), их следует перечислить в отдельной таблице с указанием даты и причины исключения.

21. Характеристики донаций. Для каждого учреждения по забору крови в разделе 2.1.1 основного досье плазмы указывается информация о денежной выплате донорам за донацию, в том числе вид выплаты.

Раздел 2.1.2 «Информация об учреждениях по проверке крови, осуществляющих тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным органом государства» основного досье плазмы

22. В раздел 2.1.2 основного досье плазмы включается информация об учреждениях (центрах), осуществляющих тестирование

индивидуальных донаций и пулов плазмы, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным органом государства, по форме согласно приложению № 3 к настоящей главе.

23. Необходимо указать лабораторные центры, выполняющие тестирование, для каждого из учреждений, осуществляющего тестирование. Если какое-либо тестирование (например, подтверждающее), проводится в отдельных лабораторных центрах, их следует перечислить в виде списка.

24. В случае если лабораторные центры больше не привлекаются к тестированию (навсегда или временно), их необходимо перечислить в отдельной таблице с указанием даты и причины прекращения проведения тестирования.

Раздел 2.1.3 «Критерии отбора (отвода) доноров крови (плазмы)» основного досье плазмы

25. Необходимо подтвердить, что в каждом учреждении по забору (проверке) крови соблюдаются критерии отбора (отвода) доноров крови (плазмы), предусмотренные законодательством государств-членов в области донорства крови и Фармакопеей Союза, а при отсутствии в ней – предусмотренные фармакопеями государств-членов.

Раздел 2.1.4 «Система прослеживаемости донаций в учреждениях по забору (проверке) крови» основного досье плазмы

26. В разделе 2.1.4 основного досье плазмы необходимо:

кратко описать действующую систему прослеживаемости каждой донации от учреждения по забору (проверке) крови до готовых препаратов крови и в обратном направлении, включая лабораторию, где было проведено тестирование;

представить документальное подтверждение соблюдения требований законодательства государств-членов в области донорства крови, Правил производственной практики (особенно в отношении прослеживаемости, включая процедуры по идентификации, маркировке и ведению учета донаций). Если в заготовке крови (плазмы) задействовано несколько учреждений или стран, необходимо представить информацию об используемой системе прослеживаемости в каждом из учреждений или в каждой из стран;

представить информацию о том, как обеспечивается прослеживаемость, если учреждения по забору (проверке) крови закрыты (на постоянной основе и (или) временно) и (или) перестали поставлять плазму. Если учреждение по забору (проверке) крови, не функционирует, необходимо указать ответственного за хранение документации;

представить информацию и обоснование системы мер, которые будут приняты в случае ретроспективного выявления донаций, исключенных в течение карантинного хранения.

Раздел 2.2.1 «Соответствие статьям Фармакопеи Союза или статьям фармакопей государств-членов» основного досье плазмы

27. В раздел 2.2.1 основного досье плазмы включаются:

данные, подтверждающие соответствие качества плазмы требованиям общих фармакопейных статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям общих фармакопейных статей фармакопей государств-членов, а также требованиям, предъявляемым к конкретным лекарственным препаратам, на которые имеются частные статьи Фармакопеи Союза или фармакопей государств-членов;

описание условий производства плазмы, включая замораживание и хранение, в каждом учреждении по забору (проверке) крови. Сведения о соблюдении требований Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требований фармакопей государств-членов касающихся условий замораживания и хранения оформляются в виде таблицы (по форме, предусмотренной приложением № 2 к настоящей главе) с указанием назначения плазмы и выполнения требований по получению плазмы, предназначенной для выделения стабильных или лабильных белков. Условия замораживания плазмы должны быть подтверждены валидационными исследованиями.

Раздел 2.2.2 «Исследование индивидуальных донаций крови (плазмы) и пулов крови (плазмы) на наличие инфекционных агентов, включая сведения об аналитических методиках и для пулов плазмы – данные о валидации используемых методик» основного досье плазмы

28. В разделе 2.2.2 основного досье плазмы необходимо представить следующие сведения:

о проводимом тестировании для скрининга содержания маркеров инфекций согласно требованиям законодательства государств-членов в области донорства крови и Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов;

о других скрининговых тестах.

Сведения представляются по форме, приведенной в таблице 2.

Таблица 2

Результаты исследования индивидуальных донаций крови (плазмы) и пулов крови (плазмы) на наличие инфекционных агентов

Вид теста	Тестируемый образец		
	индивидуальная донация	минипул (размер) (при необходимости)	пул плазмы
Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)			
Антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2			
Антигены к ВИЧ-1 и ВИЧ-2			
РНК ВИЧ-1 и ВИЧ-2			
Антитела к вирусу гепатита С			
ДНК вируса гепатита В			
РНК вируса гепатита С			
ДНК парвовируса В19			
Другие тесты (указать название)			

29. Сведения о тестировании индивидуальных донаций, объединяемых в минипулы, должны содержать обоснование и подробную информацию о размере минипула и проведенном тестировании.

30. Необходимо указать, все ли минипулы (пулы) проходят тестирование одинаково (например, размер минипула, тип тестируемого вирусного маркера). При наличии отличий необходимо описать разницу в тестировании минипулов при выбранной стратегии. Необходимо описать критерии одобрения или отбраковки индивидуальной донации (пула) и принципы проведения повторного тестирования.

31. При проведении тестирования индивидуальных донаций крови (плазмы) и пулов крови (плазмы) на наличие инфекционных агентов используются диагностические наборы и тест-системы, перечень которых приведен в таблице 3.

Таблица 3

Перечень диагностических наборов и тест-систем, используемых для тестирования, в том числе методом амплификации нуклеиновых кислот

Вид теста	Метод тестирования	Наименование коммерческого диагностического набора и (или) тест-системы	Производитель	Наличие разрешения к применению в Союзе (есть/нет)	Назначение		Лаборатория проведения тестирования
					индивидуальные донации	минипул (пул) плазмы	
Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)							
Антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2							
Антитела к вирусу гепатита С							
РНК вируса гепатита С							
ДНК парвовируса В19							
Другие тесты (указать название)							

Подраздел 2.2.2.а. «Валидация аналитических методик» основного досье плазмы

Тестирование индивидуальных донаций

Серологические маркеры

32. В подразделе 2.2.2.а основного досье плазмы необходимо подтвердить, что тестирование каждой индивидуальной донации проводится в соответствии с инструкцией производителя по применению диагностических наборов и тест-систем. Представление

копий инструкций по использованию коммерческих наборов и тест-систем, зарегистрированных в государствах-членах и материалов по валидации не требуется. В случае использования неразрешенных к применению в государствах-членах медицинских изделий для диагностики *in vitro* следует представить доказательства соответствия требованиям для диагностического применения в условиях *in vitro*, предъявляемым к данной группе изделий медицинского назначения. Необходимо подтвердить аналогичность чувствительности таких наборов по выявлению подтипов вирусов и вирусных маркеров в период сероконверсии, соответствующую разрешенным к применению медицинским изделиям для диагностики *in vitro*.

Метод амплификации нуклеиновых кислот

33. В случае использования для тестирования метода амплификации нуклеиновых кислот минипулов индивидуальных донаций диагностических наборов и тест-систем, не разрешенных к применению в государствах-членах, необходимо кратко описать выбранные аналитические методики (собственные наборы фирмы или коммерческие наборы), а также представить резюме отчетов о валидации, в которое должны быть включены данные о специфичности, пределе обнаружения и устойчивости. В случае использования для метода амплификации нуклеиновых кислот при тестирования минипулов диагностических наборов и тест-систем, зарегистрированных в государствах-членах, описание аналитических методик и резюме о валидации не требуются. Необходимо представить информацию о пределе чувствительности наборов для тестирования индивидуальных донаций.

Тестирование пула (пулов) плазмы на вирусные маркеры

34. В разделе 2.2.2.а основного досье плазмы каждая лаборатория, осуществляющая тестирование пулов плазмы на вирусные маркеры, должна представить:

описание каждой используемой аналитической методики и соответствующие отчеты о валидации, в том числе в соответствии с требованиями глав 22 и 23 настоящих Правил;

информацию о чувствительности используемых методов для выявления каждого тестируемого вирусного маркера в зависимости от размера пула плазмы.

Тестирование пула (пулов) плазмы методом амплификации нуклеиновых кислот

35. Все методы амплификации нуклеиновых кислот, используемые для тестирования пулов плазмы, должны отвечать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов. Каждая лаборатория, осуществляющая тестирование пула плазмы методом амплификации нуклеиновых кислот, должна представить описание каждой используемой методики и отчеты о валидации. Определение содержания РНК вируса гепатита С методом амплификации нуклеиновых кислот является обязательным тестированием в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза. Необходимо провести валидацию метода амплификации нуклеиновых кислот, используемого для выявления РНК вируса гепатита С, и подтвердить пригодность метода для обнаружения всех генотипов вируса гепатита С. Если перечень препаратов крови, приведенный в основном досье плазмы, включает в себя лекарственные препараты

антирезусного иммуноглобулина для внутривенного или внутримышечного введения и (или) плазму (объединенную в пул и вирусинактивированную), необходимо провести тестирование на выявление ДНК парвовируса B19 с использованием метода амплификации нуклеиновых кислот в соответствии с требованиями Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствии с требованиями фармакопей государств-членов. Содержание ДНК парвовируса B19 должно соответствовать максимально допустимому уровню согласно требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – максимально допустимому уровню согласно требованиям фармакопей государств-членов.

Квалификационные исследования

36. Лабораториям по проверке крови необходимо принимать участие в квалификационных исследованиях и представлять отчет об участии (с указанием даты, тестируемых вирусных маркеров).

Раздел 2.2.3 «Технические характеристики контейнеров для заготовки крови и плазмы, в том числе информация об используемых растворах антикоагулянтов» основного досье плазмы

37. Стерильные контейнеры для крови, используемые для заготовки крови и ее компонентов, должны быть зарегистрированы в государствах-членах в качестве медицинского изделия. В случае если стерильные контейнеры не зарегистрированы в государствах-членах, необходимо представить обоснование их эквивалентности принятым стандартам. Информация о контейнерах, не зарегистрированных в государствах-членах, должна включать в себя следующие сведения:

происхождение и качество используемого пластикового материала;

наименование любых полимерных и адгезивных веществ, входящих в состав контейнера для крови, которые могут высвобождаться внутрь контейнера, с представлением доказательства отсутствия риска причинения вреда;

используемые процедуры стерилизации и их валидация;

доказательства отсутствия или подтверждение наличия в следовых количествах токсических веществ;

соответствие состава и качества используемых растворов антикоагулянтов требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов;

данные, полученные в режиме реального наблюдения, подтверждающие стабильность плазмы при хранении в выбранных контейнерах.

38. Технические характеристики контейнеров для заготовки крови и плазмы, в том числе информация об используемых растворах антикоагулянтов, приведены в таблице 4.

Таблица 4

Характеристики контейнеров для заготовки крови и плазмы

Номер контейнера	Производитель	Раствор антикоагулянта[1]	Разрешение к применению в государствах-членах (есть/нет)

[1] Указываются характеристики и состав раствора.

Раздел 2.2.4 «Условия хранения и транспортировки плазмы» основного досье плазмы

39. В раздел 2.2.4 основного досье плазмы включаются сведения о соблюдении требований соответствующих статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требований соответствующих статей фармакопей государств-членов к условиям замораживания и хранения, включенные в информацию об учреждениях по забору (проверке) крови (с указанием соблюдения требований по получению плазмы, предназначенной для выделения стабильных или лабильных белков плазмы).

40. Необходимо описать условия хранения в каждом из учреждений, отвечающих за хранение плазмы, включая следующее:

подтверждение соответствия требованиям Фармакопеи Союза к условиям хранения плазмы, а при отсутствии в ней – соответствия требованиям фармакопей государств-членов;

список учреждений, которые задействованы в процессе хранения плазмы и дата последней инспекции, проведенной уполномоченным органом государства-члена;

описание условий хранения плазмы (температура и максимальный срок хранения).

Необходимо описать условия транспортировки плазмы, включая следующее:

подтверждение соответствия требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов;

описание транспортных потоков от учреждений по забору (проверке) крови к местам промежуточного хранения, учитывая таможню (при необходимости), и к предприятию по фракционированию крови;

перечень организаций, которые занимаются транспортировкой (собственные и контрактные), и дата последней инспекции этих организаций, проведенной уполномоченным органом государства-члена;

краткое описание системы, используемой для обеспечения соответствия условиям транспортировки (время, температура) и соответствия Правилам производственной практики. Необходимо представить данные валидационных исследований или валидции условий транспортировки.

Раздел 2.2.5 «Процедура карантинного хранения» основного досье плазмы

41. В разделе 2.2.5 основного досье плазмы должна быть подробно описана действующая процедура карантинного хранения или хранения запасов плазмы. Выбранный срок хранения плазмы необходимо обосновать. Необходимо отметить, применяется ли процедура ко всей плазме, находящейся на хранении, или уточнить, к какой именно плазме она применима.

Раздел 2.2.6 «Характеристики пула плазмы» основного досье плазмы

42. Необходимо указать адреса места нахождения всех производственных площадок, где проводится объединение плазмы в пулы. Для каждого пула плазмы необходимо представить следующие данные:

а) подготовка пула плазмы.

Необходимо кратко описать все используемые процедуры подготовки пула плазмы:

процесс размораживания;

внешний осмотр отдельных контейнеров перед формированием пула;

открытие контейнеров и объединение плазмы в пул с указанием размера пула плазмы, количества объединяемых в пул индивидуальных донаций и литров плазмы, вошедших в пул;

б) отбор проб из пула плазмы.

Необходимо указать источник отбора проб для тестирования на содержание вирусных маркеров (например, из общего пула плазмы или криосупернатанта). Необходимо описать процедуру отбора проб, любые манипуляции с образцами (быстрое замораживание, особые меры предосторожности и т. д.) и условия хранения образцов пула плазмы. Тестирование пулов плазмы во всех учреждениях, осуществляющих тестирование, проводится в соответствии с испытаниями, указанными в основном досье плазмы.

Раздел 2.3 «Система взаимодействия производителя лекарственного препарата, полученного из плазмы и (или) предприятий по фракционированию с учреждениями по забору (проверке) крови» основного досье плазмы

43. Необходимо представить сведения, подтверждающие наличие договора, сторонами которого являются учреждения по забору (проверке) крови и производитель и (или) держатель основного досье плазмы, для подтверждения их сотрудничества, соблюдения Правил производственной практики и требований законодательства государства-члена в области донорства крови. Кроме того, соответствующий договор должен быть заключен в отношении промежуточных продуктов и препаратов крови, которые поставляются третьими сторонами (например, для альбумина, используемого в

качестве вспомогательного вещества). Договор должен содержать положение о том, что в случае выявления существенного несоответствия требованиям Правил производственной практики и требованиям законодательства государства-члена в области донорства крови в учреждении по забору (проверке) крови, производитель препаратов крови должен быть немедленно проинформирован об этом. В основном досье плазмы необходимо указать, что все учреждения по забору (проверке) крови подписали указанные договоры.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к главе 19 Правил проведения исследований
биологических лекарственных средств
Евразийского экономического союза

ПЕРЕЧЕНЬ

изменений, вносимых при ежегодной актуализации основного досье плазмы
(используется совместно с отчетом о ежегодной актуализации основного досье плазмы)

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утверждено в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в основном досье плазмы	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующее основное досье плазмы
Раздел 1.1 «Перечень лекарственных препаратов, полученных из плазмы»								
Изменение								
Раздел 1.2 «Общая стратегия обеспечения безопасности плазмы»								
Изменение								
Раздел 1.3 «Общая логистика цепи поставки плазмы»								
Изменение								
Раздел 2.1.1 Информация об учреждениях по забору крови, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным органом государства, а также эпидемиологические данные о гемотрансмиссивных инфекциях»								
Дополнительные учреждения по								

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утверждено в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в основном досье плазмы	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующее основное досье плазмы
забору крови в третьих странах								
Исключенные учреждения по забору крови в третьих странах								
Смена учреждения по забору крови								
Изменение названия учреждения по забору крови								
Дополнительное учреждение по забору крови								
Исключение учреждения по забору крови								
Добавление нового учреждения по забору крови,								

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утверждено в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в основном досье плазмы	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующее основное досье плазмы
включенного в основное досье плазмы ранее								
Добавление нового учреждения по забору крови, не включенного в основное досье плазмы ранее								
Исключение учреждения по забору крови								
Изменение характеристик индивидуальных донаций								
Раздел 2.1.2 «Информация об учреждениях по проверке крови, осуществляющих тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным органом государства»								
Добавление или изменение учреждения по проверке крови, включенного в основное досье плазмы ранее								

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утверждено в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в основном досье плазмы	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующее основное досье плазмы
Добавление или изменение учреждения по проверке крови, не включенного в основное досье плазмы ранее								
Исключение учреждения по проверке крови, включенного в основное досье плазмы ранее								
Добавление или изменение учреждения по проверке минипулов (пула) плазмы, включенного в основное досье плазмы ранее								
Добавление или изменение учреждения по проверке минипулов (пула) плазмы, не								

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утверждено в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в основном досье плазмы	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующее основное досье плазмы
включенного в основное досье плазмы ранее								
Исключение учреждения по проверке минипулов (пула) плазмы, включенного в основное досье плазмы ранее								
Раздел 2.1.4 «Система, прослеживаемости донаций в учреждениях по забору (проверке) крови»								
Изменения в системе, позволяющей проследить каждую донацию от учреждения по забору (проверке) крови, до готовых препаратов крови и наоборот								
Изменения в процедуре карантинного хранения крови								

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утверждено в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в основном досье плазмы	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующее основное досье плазмы
Раздел 2.2. «Качество и безопасность плазмы»								
Изменение метода тестирования индивидуальной донации минипулов (пула) (спецификация)								
Изменение диагностического набора (тест-системы) для тестирования индивидуальной донации минипулов (пула) (спецификация)								
Раздел 2.2.3 «Технические характеристики контейнеров для заготовки крови и плазмы, в том числе информация об используемых растворах антикоагулянтов»								
Использование дополнительных или замена контейнеров для крови с маркировкой специальным знаком[1]								

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утверждено в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в основном досье плазмы	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующее основное досье плазмы
Использование дополнительных или замена контейнеров для крови без маркировки специальным знаком								
Изменения состава, производителя, срока годности контейнеров для крови без маркировки специальным знаком								
Отказ от контейнеров без маркировки специальным знаком								
Раздел 2.2.4 «Условия хранения и транспортировки плазмы»								
Изменение учреждений, занимающихся хранением и (или) транспортировки плазмы								

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утвержден в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в основном досье плазмы	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующее основное досье плазмы
Изменения условий хранения и транспортировки плазмы								
Раздел 2.2.5 «Процедура карантинного хранения»								
Введение более строгих мер хранения								
Увеличение или сокращение продолжительности периода хранения								
Раздел 2.2.6 «Характеристика пула плазмы»								
Изменение процедуры пулирования								

[1] Маркировка специальным знаком обращения медицинских изделий на рынке Союза.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к главе 19 Правил проведения исследований
биологических лекарственных средств
Евразийского экономического союза

ИНФОРМАЦИЯ
об учреждениях по забору (проверке) крови

Адрес места нахождения	Порядковый номер[1]	Способ заготовки и переработки			Инспекция уполномоченным органом государства-члена			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Союза			Аудит		Соответствие требованиям Фармакопеи Союза
		плазмаферез	цельная кровь	заготовка (включая замораживание) (да/нет)	государство-член	дата последней инспекции	результат	страна	дата последней инспекции	результат[2]	аудитор	дата (частота проведения)	
Учреждение 1													
Страна 1													

Адрес места нахождения	Порядковый номер[1]	Способ заготовки и переработки			Инспекция уполномоченным органом государства-члена			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Союза			Аудит		Соответствие требованиям Фармакопеи Союза
		плазмаферез	цельная кровь	заготовка (включая замораживание) (да/нет)	государство-член	дата последней инспекции	результат	страна	дата последней инспекции	результат[2]	аудитор	дата (частота проведения)	
Адрес места нахождения Центр 1													
Адрес места нахождения Центр 2													
Адрес места нахождения Центр 3													
Учреждение 2													
Страна 1													
Адрес места нахождения Центр 1													
Страна 2													

Адрес места нахождения	Порядковый номер[1]	Способ заготовки и переработки			Инспекция уполномоченным органом государства-члена			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Союза			Аудит		Соответствие требованиям Фармакопеи Союза
		плазмаферез	цельная кровь	заготовка (включая замораживание) (да/нет)	государство-член	дата последней инспекции	результат	страна	дата последней инспекции	результат[2]	аудитор	дата (частота проведения)	
Адрес места нахождения Центр 1													

[1] Номер должен позволять определять связь между центрами заготовки и тестирования, хранения и распределения.

[2] Должен быть приложен соответствующий документ о результатах инспекции или его заверенная в установленном порядке копия.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

к главе 19 Правил проведения исследований
биологических лекарственных средств
Евразийского экономического союза

ИНФОРМАЦИЯ
об учреждениях (центрах), осуществляющих тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы

Адрес места нахождения	Порядковый номер учреждения (центра), в котором проводится тестирование	Тестирование					Инспекция уполномоченным органом государства-члена			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Союза			Аудит	
		маркер вируса		NAT			государство-член	дата последней инспекции	результат	страна	дата последней инспекции	результат	аудитор	дата
		донации	пулы плазмы	донации	минипулы	пулы плазмы								
Учреждение 1														
Страна 1														

Адрес места нахождения	Порядковый номер учреждения (центра), в котором проводится тестирование	Тестирование					Инспекция уполномоченным органом государства-члена			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Союза			Аудит	
		маркер вируса		NAT			государство-член	дата последней инспекции	результат	страна	дата последней инспекции	результат	аудитор	дата
		донации	пулы плазмы	донации	минипулы	пулы плазмы								
Адрес места нахождения Центр 1		☐	☐	☐	☐	☐								
Адрес места нахождения Центр 2		☐	☐	☐	☐	☐								
Страна 2														
Адрес места нахождения Центр 3		☐	☐	☐	☐	☐								
Учреждение 2														
Страна 1														

Адрес места нахождения	Порядковый номер учреждения (центра), в котором проводится тестирование	Тестирование					Инспекция уполномоченным органом государства-члена			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Союза			Аудит	
		маркер вируса		NAT										
		донации	пулы плазмы	донации	минипулы	пулы плазмы	государство-член	дата последней инспекции	результат	страна	дата последней инспекции	результат	аудитор	дата
Адрес места нахождения Центр 1		☐	☐	☐	☐	☐								
Адрес места нахождения Центр 2		☐	☐	☐	☐	☐								

Глава 20. Обеспечение качества препаратов крови

1. Общие положения

1. Настоящая глава содержит правила и указания по отбору и тестированию исходного материала, производству и контролю качества препаратов крови. Отдельно рассматриваются общие меры по обеспечению вирусной безопасности рассматриваемой группы препаратов.

2. Плазма является источником белков, которые в результате промышленного выделения и очистки и (или) включения в состав лекарственных средств приобретают терапевтический потенциал. С целью максимально рационального использования донорской крови (плазмы) производители препаратов крови могут осуществлять обмен промежуточными продуктами или использовать нестандартные процессы производства.

3. Препараты крови потенциально опасны в связи с высоким риском контаминации вирусами, передающимися через донорскую кровь. Поскольку для производства препаратов крови используется пул плазмы, полученный от большого количества доноров, даже одна донация крови (плазмы), содержащая вирусы, может стать источником контаминации производственной серии препарата крови и инфицирования значительного количества пациентов после его введения.

4. Препараты крови, в особенности препараты концентратов факторов свертывания, выступают потенциальными источниками заражения пациентов вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С, что требует особой организации процесса производства и

включения в него специальных этапов инактивации и (или) элиминации этих и других вирусов, передающихся через кровь.

5. В препаратах крови также могут присутствовать безоболочечные вирусы. Исследования по усовершенствованию технологического процесса производителем должны быть направлены на разработку методов удаления безоболочечных вирусов, таких как гепатит А и парвовирус В19.

6. Меры, принимаемые для обеспечения вирусной безопасности препаратов крови, включают в себя:

отбор доноров;

тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы на содержание маркеров известных вирусных инфекций;

включение стадий инактивации и (или) элиминации вирусов с обязательным проведением их валидации.

7. К дополнительным мерам по обеспечению вирусной безопасности плазмы относятся:

использование современных тест-систем для серологической диагностики и технологии амплификации нуклеиновых кислот в ходе испытаний на обнаружение вирусных ДНК и РНК, что способствует сокращению периода серологического окна, в течение которого невозможно выявить инфекциозность донорского материала;

оптимизация профилактических мероприятий, способствующих минимизации риска передачи прионной инфекции (например, передачи возбудителей губчатой энцефалопатии через препараты крови).

8. Положения настоящей главы распространяются на следующие препараты:

лекарственные препараты, содержащие в качестве действующих веществ белки, выделенные из плазмы;

новые разрабатываемые лекарственные препараты, содержащие в качестве действующих веществ белки, полученные из плазмы;

белки, выделенные из плазмы, используемые в качестве вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов, в том числе новых разрабатываемых;

белки, выделенные из плазмы, используемые в качестве вспомогательных веществ в медицинских изделиях.

9. Препараты крови представляют собой выделенные промышленным способом белки плазмы (например, альбумин человека, факторы свертывания крови и иммуноглобулины).

10. Некоторые разделы настоящей главы могут также распространяться на действующие вещества (например, гемоглобин), выделяемые из клеточных компонентов крови.

11. Положения настоящей главы не распространяются на цельную кровь и компоненты крови, а так же на препараты крови, производимые в непромышленном масштабе для отдельных пациентов в соответствии с медицинским назначением, однако многие главы настоящего документа могут быть применимы к ним.

12. Указания настоящей главы также распространяются, если применимо, на кровь или плазму (как исходный материал) и препараты крови, импортируемые из третьих стран.

13. Требования к качеству плазмы для фракционирования и препаратам крови представлены в статьях Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в статьях фармакопеи государства-члена, которое является референтным в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы.

2. Обеспечение качества исходного материала

14. Отбор и тестирование исходного материала являются основными факторами обеспечения качества препаратов крови. Меры по снижению риска заражения инфекциями, передающимися через кровь посредством препаратов, крови, включают в себя тщательный контроль исходного материала.

15. Исходным материалом для фракционирования является плазма, полученная из цельной крови доноров методами центрифугирования и афереза. Вся информация об исходном материале должна быть указана в основном досье плазмы, составленном в соответствии с положениями главы 19 настоящих Правил. Качество плазмы должно соответствовать требованиям соответствующей статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям соответствующих статей фармакопей государств-членов.

16. Если держатель регистрационного удостоверения препарата крови принимает решение не пользоваться процедурой получения сертификата на основное досье плазмы, эти сведения также разрешается представить в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата крови. Основное досье плазмы и документацию о плазме в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата крови необходимо ежегодно обновлять и представлять в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена. В регистрационном досье препарата крови необходимо обосновать использование нескольких основных досье плазмы.

17. Иммунизация доноров с целью получения плазмы для производства препаратов специфических иммуноглобулинов должна проводиться в соответствии с требованиями соответствующей статьи

Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – с требованиями соответствующей статьи фармакопей государств-членов. Алгоритм тестирования доноров эритроцитов, используемых в качестве антигена для иммунизации доноров с целью получения плазмы, содержащей антирезус $Rh_o(D)$ антитела, схемы иммунизации, используемые для получения плазмы, содержащей специфические антитела, необходимо представить в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата крови. В основном досье плазмы указанная информация не представляется.

2.1. Факторы риска, подлежащие анализу при оценке исходного материала

18. Кровь доноров является источником получения плазмы для фракционирования, в целях производства препаратов крови. Не все возбудители инфекций, которые могут присутствовать в донорской крови, представляют потенциальную опасность контаминации препаратов, получаемых из нее.

19. Основными контаминантами, ассоциированными с препаратами крови, являются такие гемотрансмиссивные вирусы как, вирусы гепатита А, В, С, ВИЧ-1 и ВИЧ-2, парвовирус В19 или любые другие новые вирусы и прочие агенты, (например, возбудитель вариантной болезни Крейтцфельдта – Якоба).

20. Препараты крови рассматриваются как потенциальный источник инфицирования даже при условии проведения тщательного контроля исходного материала с использованием современных методов тестирования. Необходимо контролировать сохранность целостности и биологической активности препаратов иммуноглобулинов и факторов

свертывания в процессе производства препаратов крови в целях недопущения появления тромбогенных и иммуногенных веществ.

2.2. Отбор доноров и тестирование исходных материалов

21. Отбор доноров и тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы являются важными мерами по обеспечению вирусной безопасности препаратов крови. Критерии отбора и отстранения доноров крови (плазмы) должны согласовываться с требованиями законодательства государств-членов в области донорства крови и ее компонентов. Данные требования распространяются при необходимости на плазму, импортируемую из третьих стран. Дополнительные требования представлены в основном досье плазмы в главе 19 настоящих Правил.

Тестирование

22. Каждая индивидуальная донация плазмы, а также пулы плазмы должны быть протестированы по требованиям соответствующей статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – по требованиям соответствующих статей фармакопей государств-членов.

23. Проведение дополнительного тестирования и разработка отдельных спецификаций необходимы для пулов плазмы, используемых при производстве определенных препаратов крови (например, вирусинактивированной плазмы и препаратов антирезусного иммуноглобулина и др.). Если при производстве антирезусного иммуноглобулина используются нормальный иммуноглобулин для внутримышечного или внутривенного введения и (или) альбумин человека, пулы плазмы, из которых их получают, должны отвечать требованиям соответствующих фармакопейных статей на антирезусный

иммуноглобулин Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям соответствующих фармакопейных статей на антирезусный иммуноглобулин фармакопей государств-членов. Фармакопейные статьи регламентируют проведение испытаний на отсутствие содержания поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к ВИЧ, РНК вируса гепатита С для каждого пула плазмы для фракционирования и дополнительного тестирования на содержание ДНК парвовируса В19 для определенных препаратов крови (вирусинактивированных пулов плазмы и антирезусных иммуноглобулинов), а также тестирование на отсутствие содержания РНК вируса гепатита А для вирусинактивированных пулов плазмы. Информация о валидации всех методов испытаний приведена в главах 22 и 23 настоящих Правил. Известны случаи передачи парвовируса В19 через плазму, обработанную растворителем-детергентом, и через препараты крови (например, факторы свертывания, препараты фибринового клея).

24. Высокое содержание парвовируса В19 в плазме доноров выявляется довольно часто и может привести к формированию пулов плазмы с концентрацией ДНК парвовируса В19 более чем $1{,}0\times10^{8}$ МЕ/мл.

25. Тестирование исходного материала с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот позволяет существенно сократить контаминацию производственных пулов плазмы и в дальнейшем снизить риск передачи инфекции при применении препаратов крови. Тестирование пулов плазмы на содержание ДНК парвовируса В19 в настоящее время выполняется на добровольной основе. Предельный уровень контаминации пулов плазмы зависит от возможности сокращения количества парвовируса В19 в процессе производства

конкретного препарата крови. В соответствии с разделом 9 настоящей главы необходимо проводить оценку риска, позволяющую обосновать безопасность препарата крови в отношении данной инфекции.

2.3. Прослеживаемость

26. Должна быть обеспечена прослеживаемость донора, заготовленных от него индивидуальных донаций, образцов крови, взятых для лабораторных исследований, которая достигается путем идентификации объектов на всех этапах от регистрации донора до конечного использования заготовленной от него индивидуальной донации плазмы, включая утилизацию в соответствии с положениями законодательства государств-членов и приложением № 14 к Правилам производственной практики. Необходимо регистрировать наименование и номер серии препарата крови при каждом введении его пациенту в соответствии с приложением № 19 к требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

27. Данные, подтверждающие наличие прослеживаемости, необходимо хранить в течение не менее 30 лет от даты получения индивидуальной донации плазмы донора, если более длительный срок не установлен Правилами производственной практики или законодательством государств-членов. Эти меры необходимы для того, чтобы держатель регистрационного удостоверения препарата крови или производитель, который использует серию препарата крови для производства в качестве компонента другого лекарственного препарата, а также уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов были проинформированы о возможных рисках для

безопасности, требующих принятия мер в отношении данного препарата.

2.4. Меры, принимаемые на основе информации о рисках для безопасности и ретроспективного анализа

28. Должна быть организована информационная система, содержащая сведения о рисках для безопасности, включающая в себя описание мер по составлению отчетов о нежелательных реакциях и явлениях. Способы управления содержащейся в подобной системе информацией, которая может повлиять на качество и безопасность крови и компонентов крови, в том числе информацией о любых серьезных нежелательных реакциях, связанных с донорским образцом, которая ставит под сомнение другие компоненты, полученные от того же донора, должны соответствовать Правилам производственной практики, Правилам практики фармаконадзора, а также требованиям законодательства государств-членов в области донорства крови и ее компонентов. Способы управления и обмена информацией о рисках для безопасности, используемые учреждением по забору (проверке) крови, держателем основного досье плазмы (при наличии) и предприятием по фракционированию, должны быть описаны в стандартных операционных процедурах. Стандартные операционные процедуры должны утверждаться учреждением по забору (проверке) крови, держателем основного досье плазмы (при наличии) и производителем (производителями) препаратов крови, и письменно согласовываться всеми сторонами. Если надежность учреждения по забору (проверке) крови или качество и безопасность плазмы вызывают сомнения, держатель основного досье плазмы должен уведомить об этом уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена.

29. После получения информации о рисках для безопасности собранного донорского материала учреждение по забору (проверке) крови должно незамедлительно сообщить производителю препаратов крови, на которые распространяются данные риски, следующую информацию относительно:

выявления донора, состояние здоровья которого не соответствовало установленным требованиям для обеспечения безопасности и (или) качества плазмы;

получения положительных результатов тестирования донора на какой-либо из вирусных маркеров при повторном сборе материала от донора, чьи результаты тестирования на вирусные маркеры прежде были отрицательными. Уведомление о подобных случаях должно проводиться сразу после получения повторных положительных результатов тестирования и, прежде чем будет выполнено подтверждающее тестирование, если только утвержденные процедуры не оговаривают получение результатов подтверждающего тестирования в течение 5 рабочих дней. Время между сбором донорского материала и проведением тестирования следует минимизировать, чтобы повысить вероятность обнаружения сероконверсии до начала обработки предыдущих донорских образцов, находящихся на карантинном хранении;

выявления факта проведения тестирования на вирусные маркеры, выполненного не в соответствии с процедурами, согласованными между производителем препаратов крови или держателем основного досье плазмы (при наличии) и учреждением по забору (проверке) крови;

выявления у донора симптомов инфекционного заболевания, вызываемого возбудителем, который потенциально может передаваться

через препараты крови (вирусы гепатита А, В, С, другие вирусы гепатита, ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и другие известные возбудители инфекций);

выявления случая развития у реципиента после трансфузии крови или лабильного компонента крови инфекционного заболевания, установленной причиной которого является инфекция, переданная через кровь донора.

Донация участвует в процедурах ретроспективного анализа, инициированных учреждением по забору (проверке) крови в случаях, предусмотренных абзацами третьим, пятым и шестым настоящего пункта.

При наличии прослеживаемых данных о препарате информация должна передаваться заинтересованным сторонам вне зависимости от времени, которое прошло с момента сбора донорского материала до получения информации о рисках для безопасности. Любые случаи невыполнения данного требования должны быть указаны и надлежащим образом обоснованы.

30. Процедура ретроспективного анализа включает в себя прослеживание предыдущих донорских образцов и тестирование любых сохраненных образцов, которые были получены как минимум в течение 6 месяцев до получения отрицательных результатов тестирования донорского материала. Любое отклонение от периода (6 месяцев), охватываемого ретроспективным исследованием, должно быть указано и надлежащим образом обосновано.

31. Время, в течение которого следует проводить ретроспективное исследование, должно быть равно как минимум максимальному периоду серологического окна, зависящему от метода тестирования. Необходимо принимать во внимание следующие факторы:

а) индивидуальные донации плазмы, которые не успели передать в производство, должны быть идентифицированы, а их передача в производство должна быть приостановлена до окончания периода расследования. В этом случае целесообразно помещать образцы плазмы на карантинное хранение (например, в течение 60 дней);

б) в случае если плазма уже была передана на фракционирование, следует немедленно проанализировать, компрометирует ли полученная информация безопасность серий препарата крови и требуется ли изъятие их из обращения. При анализе информации должны учитываться следующие критерии:

вид инфекции;

тип сероконверсии;

результаты повторного тестирования донорского образца, по возможности с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот, чувствительность тестов (используемых для проверки отдельных донорских образцов, мини-пулов и пулов плазмы для фракционирования);

размер пула;

общая информация обо всех образцах, охватываемых ретроспективным исследованием, которые могут входить в состав определенной серии препарата крови;

группа препарата крови;

метод производства препарата крови;

возможность инактивации (удаления) вируса в процессе производства препарата крови;

в) должна быть утверждена система идентификации инфицированных образцов плазмы, которые вошли в состав каждого пула плазмы. Информация о них должна храниться вместе с

документацией на серию контаминированного готового препарата крови и документацией на соответствующий пул (пулы) плазмы для фракционирования для того, чтобы обеспечить быстрый доступ к информации уполномоченному лицу (лицам), отвечающему за выпуск промежуточных продуктов или готовых препаратов крови.

32. Если установлено, что образец донорской плазмы, который вошел в производственный пул плазмы, был заражен ВИЧ, вирусами гепатита А, В, С или вариантной болезнью Крейтцфельдта – Якоба, то информация также должна быть представлена в соответствующий уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена вместе с данными об оценке рисков и заключением производителя о возможности использования инфицированного пула плазмы для производства препаратов крови или необходимости изъятия серии препарата крови из обращения. Система обмена информацией между учреждением по забору (проверке) крови и предприятием по фракционированию крови должна включать в себя информацию о любом доноре, у которого обнаружена вариантная болезнь Крейтцфельдта – Якоба. Об этом необходимо сообщить уполномоченному органу (экспертной организации) государства-члена вместе с заключением о проведенной производителем оценки рисков о возможности продолжения производства из контаминированного пула плазмы или необходимости изъятия серий препарата крови.

3. Оценка качества производства препаратов крови

33. Производство препаратов крови должно основываться на тщательно организованной стратегии промышленного выделения белков плазмы, обладающих терапевтическим потенциалом.

34. Технологический процесс производства препарата крови должен быть тщательно документирован (исходный материал, промежуточные продукты, критические стадии производства и др.).

35. Согласно подпункту «в» пункта 3.2.S.2. раздела 3 части I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы условия производства действующих веществ биологических препаратов приемлемы и в том случае, если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно. В этом случае исходные материалы при производстве препаратов крови допускается использовать только при условии, что последующей обработкой будет обеспечиваться удаление и (или) инактивация таких посторонних агентов, и процесс такой последующей обработки валидирован.

3.1. Риск контаминации в процессе производства препаратов крови

36. В процессе производства препаратов крови потенциальная опасность может быть обусловлена:

микробной контаминацией, которая может привести к накоплению пирогенных веществ;

контаминацией вирусами или другими чужеродными агентами в случае использования в процессе производства реактивов, реагентов, материалов или др., которые могут стать источником контаминации (например, ферменты, выделяемые из экстрактов тканей, или моноклональные антитела, используемые в аффинной хроматографии);

контаминацией нежелательными примесями, присутствие которых может вызвать нежелательные реакции при введении пациенту препарата крови. Такие нежелательные примеси могут образоваться при использовании для промышленного выделения белков плазмы метода,

приводящего к появлению модифицированных белков, высвобождению биологически активных веществ плазмы, активации факторов свертывания крови и возникновению тромбогенного потенциала. Риск появления нежелательных примесей особенно высок на стадиях вирусной инактивации и (или) элиминации, обязательно включаемых в производственный процесс. В связи с этим наряду с проведением процедур валидации включенных стадий необходимо обязательно представлять доказательства сохранности биологической активности выделяемой фракции плазмы.

3.2. Пулы плазмы

37. Объединение индивидуальных донаций плазмы в пулы плазмы – первый этап производства препаратов крови. Образцы каждого пула плазмы должны храниться, как минимум, в течение 1 года после окончания срока годности (срока хранения) готового препарата крови с наибольшим сроком годности (сроком хранения). В части раздела 3.2.S регистрационного досье препарата крови или посредством ссылки на основное досье плазмы (если применимо) необходимо привести описание всех значимых процедур приготовления и отбора образцов пулов плазмы в соответствии с правилами, изложенными в главе 19 настоящих Правил. В регистрационное досье препарата крови необходимо включить все спецификации пула (пулов) плазмы.

38. Разрешается ссылка на основное досье плазмы в части описания и тестирования пула плазмы на вирусные маркеры, которые должны проводиться в соответствии со статьями Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствии со статьями фармакопей государств-членов и в соответствии с главой 19 настоящих Правил.

39. В применимых случаях необходимо подтвердить соответствие пула плазмы всем производственным требованиям подходящих статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям подходящих статей фармакопей государств-членов.

3.3. Промежуточные продукты

40. Фракции плазмы, выделяемые на разных стадиях фракционирования, – это промежуточные фракции плазмы, или промежуточные продукты, из которых после определенных технологических этапов производства получают нефасованный продукт или готовый препарат крови.

41. Промежуточные продукты, получаемые на стадиях производства факторов свертывания, альбумина человека, иммуноглобулинов (например, криопреципитат, фракции I, II, III, IV, V), могут быть выделены и храниться непосредственно производителем или могут быть получены по программе фракционирования по контракту с другим производителем.

42. Отбор и тестирование исходных материалов, используемых для производства промежуточных фракций плазмы, являются важными факторами обеспечения их качества. В основном досье плазмы или в разделе 3.2.S регистрационного досье препарата крови необходимо представить сведения об алгоритме пулирования и тестирования пулов плазмы в соответствии с главой 19 настоящих Правил.

43. В случае выполнения программы фракционирования по контракту с другим производителем, когда промежуточный продукт (продукты) передается от поставщика этого продукта производителю готового препарата крови, информация о тестировании, пулировании, системе прослеживаемости, процессе производства, хранении, условиях

транспортировке промежуточного продукта (продуктов) должна быть передана производителю готового препарата крови.

44. Держатель регистрационного удостоверения препарата крови или заявитель несет окончательную ответственность за качество и безопасность лекарственных препаратов, получаемых из промежуточного продукта (продуктов).

45. Промежуточный продукт может быть получен с использованием производственного процесса, отличающегося от валидированного производственного процесса, используемого производителем готовых препаратов крови. В этом случае производитель, передающий промежуточный продукт для получения готовых препаратов крови, должен подробно описать дополнительные этапы очистки (экстракции), производственные условия, передаваемый продукт, материалы и оборудование и подвергнуть все технологические этапы производства валидации с документальным представлением доказательств безопасности (в том числе вирусной) каждой стадии производства и доказательств, необходимых для подтверждения качества готового препарата крови.

46. Срок хранения промежуточного продукта устанавливается и обосновывается с учетом данных о стабильности. При выпуске готового препарата крови, в процессе производства которого использовался находившийся на хранении промежуточный продукт, производитель готового препарата крови должен гарантировать, что на момент выпуска препарат крови отвечает действующим требованиям в отношении риска передачи вирусных инфекций. Промежуточные продукты, выделенные из плазмы или цельной крови, протестированной на содержание маркеров вирусных инфекций несовременным (устаревшим) методом, могут использоваться только при условии

выполнения оценки риска и проведения дополнительного тестирования производственных пулов плазмы надлежащим методом.

3.4. Процесс производства препаратов крови

47. Организация процесса производства препаратов крови является важной составляющей обеспечения их качества, эффективности и безопасности. Выбор стратегии производственного процесса зависит от вида белка плазмы, выделяемого промышленным способом, и может отличаться у разных производителей. Стандартный производственный процесс состоит из стадий фракционирования и (или) очистки (экстракции), которые могут вносить свой вклад и в инактивацию и (или) элиминацию потенциальных контаминантов. Процесс производства препаратов крови должен обязательно включать в себя не менее двух ортогональных стадий инактивации и (или) элиминации вирусов.

48. Осуществление комплекса мер по отбору доноров и тестированию исходного материала недостаточно для достижения полной гарантии вирусной безопасности препаратов крови. Необходимо оценивать вклад производственного процесса в обеспечение вирусной безопасности получаемых препаратов крови при помощи анализа его возможности инактивировать и (или) элиминировать вирусы. Это подразумевает анализ достигаемого сокращения титра вируса, скорости инактивации и формы кривой инактивации, а также устойчивости этапа по отношению к переменным параметрам процесса и избирательности процедуры инактивации и (или) элиминации в отношении определенного вида вируса.

49. Пригодность различных материалов и процедур, используемых в производстве, а также выбранные условия, параметры и пределы

эксплуатации необходимо валидировать с помощью правильно спланированных и интерпретированных исследований.

Методы фракционирования и (или) очистки

Методы преципитации

50. Физические методы. Криопреципитация плазмы – начальный этап получения препаратов концентрата фактора свертывания крови VIII, а также фактора Фон Виллебранда и фибриногена. Для дальнейшего концентрирования белковой фракции фактора свертывания крови VIII используют последовательные стадии преципитации, адсорбции с параллельным выделением фракций других факторов свертывания и проведением стадий инактивации и (или) элиминации вирусов.

51. Криосупернатантная плазма используется для получения фракций других факторов свертывания крови методами адсорбции (элюции) или хроматографическими методами и для выделения фракций иммуноглобулина и альбумина человека.

52. Физико-химические методы. Метод фракционирования плазмы этанолом при низких температурах по Кону – наиболее часто используемый физико-химический метод разделения фракций иммуноглобулина и альбумина человека.

53. Фракционирование – многостадийный технологический процесс, надлежащее соблюдение которого на всех этапах является гарантией качества получаемых препаратов. Некоторые из этапов могут также способствовать эффективному сокращению потенциальных вирусов-контаминантов.

54. Необходимо иметь подробные спецификации для промежуточных продуктов с указанием точной концентрации этанола, используемого для осаждения, концентрации белка в промежуточных продуктах, температуры, pH и ионной силы растворов, времени обработки, а также данные о пределах допускаемой погрешности и сведения о методах контроля всех показателей. Включение в технологический процесс других преципитантов (например, этилакридин-лактата, каприловой (октановой) кислоты, метанола, сульфата аммония, полиэтиленгликоля, катионных детергентов) в комбинации с другими методами очистки также требует представления спецификаций (поскольку использование некоторых из перечисленных химических веществ (например, каприловой (октановой) кислоты) может вносить вклад в обеспечение вирусной безопасности, тогда как информация о влиянии других веществ на вирусную безопасность однозначно не установлена).

Хроматографические методы

55. Хроматографические методы выделения фракций плазмы часто используются при производстве препаратов крови. Вид и получаемый объем белковой фракции, выделяемой из плазмы, зависит от качества и типа используемого сорбента для хроматографии и таких факторов, как емкость колонки, селективность и эффективность хроматографической системы, ионной силы и значения pH буферных растворов, скорости потока, времени удерживания и температуры процесса. Выбор хроматографического метода должен основываться на данных, полученных в исследованиях по разработке производственного процесса. Следует указать все необходимые спецификации и принятые пределы эксплуатации, а также документировать данные о контроле.

56. Необходимо также описать условия хранения колонок, консервации и элюирования консервантов, очистки и методы регенерации. Необходимо представить данные об использованных процедурах осветления и стерилизации, диа- и ультрафильтрации.

Прочие методы фракционирования и (или) очистки

57. С целью минимизации содержания активированных факторов свертывания крови в процессе производства препаратов факторов свертывания крови могут использоваться антикоагулянты (например, антитромбин и гепарин). Информация о вносимых компонентах (материалах (реагентах)), их характеристиках, остаточном содержании в готовом лекарственном препарате должна быть подробно описана в соответствующих документах.

58. Такие материалы, как уголь, бентонит и коллоидный диоксид кремния, иногда используются для очистки продукта от различных примесей (например, пигментов, липопротеинов и др.). Необходимо представить подробную информацию об используемых материалах, способах их удаления и других производственных факторах.

Процедуры инактивации и (или) элиминации вируса

59. Включение процедур инактивация и (или) элиминация вирусов является обязательным технологическим этапом промышленного выделения белков плазмы. Выбранные процедуры инактивации и (или) элиминации вирусов, все параметры и условия их проведения, предпринимаемые меры внутрипроизводственного контроля должны быть обоснованы и документированы. Необходимо тщательно валидировать каждый этап инактивации и (или) элиминации вируса, при этом процедура валидация должна моделировать условия наихудшего

сценария. Следует представить доказательство сохранения целостности выделяемого белка плазмы в процессе используемого процесса производства.

60. В целях предотвращения перекрестной контаминации материал, подвергшийся инактивации и (или) элиминации вирусов, необходимо отделить от необработанного материала (в соответствии с приложением № 14 к Правилам производственной практики).

Валидация процесса производства

61. Валидация процесса производства должна проводиться в соответствии с установленными целями для каждого отдельного производства. Если валидация производства включает в себя моделирование процесса в уменьшенном масштабе, такое моделирование должно удовлетворительно имитировать условия полномасштабного производственного процесса. Кроме того, необходимо обосновать целесообразность подобного моделирования. При разработке производственных процессов следует идентифицировать и контролировать критические стадии, подлежащие исследованию, особенно при разработке новых методов производства препаратов крови, традиционно получаемых этанольным фракционированием. Принципы фармацевтической разработки биологического лекарственного препарата приведены в главе 13 настоящих Правил.

62. Доказательство валидности конкретного производственного процесса, выражающееся в стабильном получении препарата крови с ожидаемым профилем качества и активности, должно быть документировано и включать данные о спектре использованных аналитических методик для оценки. Особое внимание следует уделить

представлению доказательств удаления производственных и родственных примесей (например, химических веществ, используемых в процедурах фракционирования и (или) очистки или возникающих в результате их применения), а также потенциально опасных естественно встречающихся веществ (например, антигенов группы крови и активированных факторов свертывания). Для оценки возможностей процесса производства по очистке от потенциальных контаминантов могут потребоваться исследования с преднамеренным добавлением известного их количества на различных стадиях процесса очистки.

63. В случае использования хроматографических колонок для проведения процедур очистки необходимо тщательно изучить условия, приводящие к их перегрузке, вымыванию гелей, особенно для аффинной хроматографии, при которой используются потенциально вредные лиганды. Особое внимание следует уделять процедурам очищения и регенерации колонок, и особенно удалению пирогенов и загрязнению проб вирусами из предыдущей пробы. Необходимо представить информацию о критериях первичного и повторного использования ионитов и сроке их пригодности. Повторное использование фильтров необходимо обосновать.

64. При разработке спецификаций на выпуск серии препарата крови следует руководствоваться требованиями главы 6 настоящих Правил. В регистрационном досье препарата крови производитель должен представить доказательства постоянства характеристик препарата крови при полномасштабном производстве и его соответствие установленным спецификациям. Для этого следует формировать серии из разного нефасованного материала. Если процесс производства начинается с различного количества плазмы, необходимо подтвердить, что производственный процесс приводит к получению

продукта с сопоставимыми характеристиками при определенных условиях. Если производитель принимает решение использовать промежуточные продукты, получаемые на других производственных площадках, также необходимо показать, что при этом на постоянной основе производится продукт с сопоставимыми характеристиками.

65. Если параллельно используются разные производственные площадки, необходимо представить подробную программу валидации для доказательства согласованности процессов.

66. Повторная обработка препаратов крови может осуществляться только в случае возникновения сбоев в производственном процессе. Все соответствующие процедуры и критерии должны быть подробно описаны. Валидация должна подтверждать, что повторная обработка не оказывает отрицательного влияния на качество препарата крови.

4. Контроль качества препаратов крови

4.1. Внутрипроизводственный контроль

67. Необходимо описать процедуры мониторинга производственного процесса и оборудования, критические точки производственного процесса, способы отбора и хранения образцов, а также методы проведения испытаний. Необходимо осуществлять строгий контроль процесса объединения исходных материалов в пул плазмы с целью недопущения контаминации и занесения других чужеродных агентов.

68. Необходимо документировать результаты мониторинга как минимум следующих основных параметров производственного процесса:

значение pH;

температура;

концентрация этанола;

содержание белка и его активность;

результаты определения микробиологической чистоты и бактериальных эндотоксинов в соответствии с описанными в главе 6 настоящих Правил.

4.2 Контроль качества препаратов крови

69. Качество препаратов крови должно соответствовать требованиям соответствующих статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям соответствующих статей фармакопей государств-членов. Испытания по всем показателям спецификации должны быть проведены для каждой серии препарата крови. Необходимо предусмотреть проведение дополнительных испытаний для всех веществ, входящих в состав препарата крови или используемых в процессе производства таких препаратов (например, количественное определение остаточного содержания в препарате крови сольвентов и детергентов, если они были использованы).

70. В соответствии с главой 6 настоящих Правил необходимо установить надлежащие пределы для всех этих параметров с учетом возможностей производственного процесса. При наличии удовлетворительного подтверждения эффективности контроля препаратов крови или приемлемых и преемственных результатов испытания определенных параметров действующего вещества или препарата крови на рутинной основе могут не требоваться, их допускается не включать в спецификации. Необходимо представлять информацию об используемых внутренних стандартных образцах (номер серии, основные характеристики, инструкции по применению,

особенности изготовления и др.), утвержденных процедурах их замены. Серии, используемые в качестве собственных стандартных образцов (материалов), должны быть достаточно охарактеризованы, также должна быть указана предполагаемая цель применения таких серий. Любые отличия в процессе производства стандартных образцов (материалов) в сравнении с производством промышленных серий (партий) препаратов крови должны быть указаны в документах на серию (партию) стандартных образцов (материалов). Необходимо предусмотреть процедуру замены стандартных образцов (материалов).

71. Необходимо учитывать вариабельность биологической природы исходных материалов и гетерогенность лекарственных средств, получаемых из плазмы при проведении валидации аналитических методик, используемых для контроля качества:

исходных материалов;

субстанции;

промежуточных продуктов на стадиях производственного процесса (внутрипроизводственный контроль);

готовых препаратов крови.

Валидацию необходимо осуществлять в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 (далее – Руководство по валидации аналитических методик). Необходимо также подтвердить пригодность методов, описанных в статьях на препараты крови в Фармакопее Союза, а при отсутствии с ней – описанных в статьях на препараты крови фармакопей государств-членов, с учетом особенностей, присущих конкретному лекарственному препарату. Также необходимо проводить валидацию общих

фармакопейных методик (например, иммунохимических). В случае использования оригинальных методик, не описанных в Фармакопее Союза или в фармакопеях государств-членов, необходимо представить доказательство получения сопоставимых результатов тестирований, полученных с использованием нескольких серий препарата крови. Необходимо учитывать, что статьи Фармакопеи Союза на препараты крови (альбумин человека, иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения, фактор свертывания крови VIII) подвергаются периодическому пересмотру с целью включения альтернативных показателей (например, определение содержания бактериальных эндотоксинов взамен испытания пирогенности на кроликах). Указания по изменению данного аспекта контроля качества приведены в соответствующих общих статьях Фармакопеи Союза.

5. Исследование стабильности

72. Исследование стабильности должны проводиться в соответствии с требованиями главы 8 настоящих Правил.

73. Держатель регистрационного удостоверения должен провести исследования стабильности промежуточных продуктов, поставляемых с другой производственной площадки для готовых препаратов крови.

6. Оценка риска контаминации посторонними агентами

6.1. Планирование процесса производства

74. Основные требования по планированию валидационных исследований, включая выбор используемых вирусов и интерпретацию полученных данных, содержатся в главе 4 настоящих Правил.

75. В настоящем разделе приводится дополнительная информация по организации мер по обеспечению вирусной безопасности препаратов крови. При планировании процессов производства или их модификации в целях большего обеспечения вирусной безопасности необходимо учитывать положения главы 4 настоящих Правил и настоящей главы. Производителям препаратов крови необходимо обосновать выбор конкретных стадий инактивации и (или) элиминации вирусов, введенных в процесс.

6.2. Включение в процесс производства эффективных этапов инактивации и (или) элиминации вирусов

76. Включение в производственный процесс эффективных стадий вирусной инактивации и (или) элиминации широкого спектра вирусов, обладающих разными физико-химическими свойствами, и проведение процедур их валидации – обязательный элемент обеспечения вирусной безопасности препаратов крови (требования к оценке эффективности этапа приведены в главе 4 настоящих Правил). Эффективная инактивация и (или) элиминация безоболочечных вирусов при включении только одного этапа невозможна в связи с высокой устойчивостью некоторых безоболочечных вирусов (например, парвовирусов животных) к многократной термической обработке и способностью некоторых вирусов проникать через фильтры с малыми порами при мембранной фильтрации в связи с незначительными размерами (например, цирковирусов). Поэтому необходимо включать не менее двух взаимодополняющих эффективных стадий инактивации и (или) элиминации вирусов с различными механизмами действия, направленных на широкий диапазон вирусов, обладающих разными физико-химическими свойствами, исходя из предположения, что

вирусы, оставшиеся инфекционными после первого этапа, инактивируются после проведения второго этапа. Обязательно один из этапов должен быть направлен на удаление безоболочечных вирусов.

77. Производители должны разрабатывать или внедрять дополнительные этапы очистки, направленные на удаление или инактивацию широкого спектра вирусов. Это повысит профиль вирусной безопасности в отношении известных вирусов и новых неизвестных вирусов.

78. Следует учитывать, что в ряде случаев невозможно или крайне затруднительно разработать этапы инактивации и (или) элиминации, которые эффективно дополняли бы друг друга и были направлены на широкий спектр оболочечных и безоболочечных вирусов с разными физико-химическими свойствами.

79. При наличии достоверных доказательств эффективности определенного производственного этапа в инактивации и (или) элиминации широкого спектра вирусов как оболочечных, так и безоболочечных, имеющих различные физико-химические свойства, и при условии, что процедура очистки включает дополнительные стадии, которые также достоверно способствуют инактивации и (или) элиминации вирусов, второй эффективный этап может быть не предусмотрен производителем.

80. Вирусы, потенциально присутствующие в плазме, можно условно разделить на две группы: вирусы, которые можно инактивировать и (или) элиминировать с использованием нескольких стадий очистки, и вирусы, устойчивые при очистке несколькими стадиями. Возможно присутствие в плазме вирусов, устойчивых ко всем разработанным на сегодняшний день процедурам инактивации и (или) элиминации конкретных групп лекарственных препаратов.

Производителям необходимо непрерывно совершенствовать и разрабатывать новые методы инактивации и (или) элиминации известных и неизвестных вирусов.

Роль процессов разделения в элиминации вирусов

81. Процессы разделения, такие как процедуры фракционирования или очистки (например, хроматографической), могут вносить вклад в элиминацию вирусов. Возможны случаи передачи вирусов пациентам при введении препаратов факторов свертывания крови и иммуноглобулинов для внутривенного введения, полученных только методом фракционирования. Процессы разделения плазмы включают большое количество переменных факторов, которые трудно контролировать и моделировать в лабораторном масштабе.

82. Незначительные различия в физико-химических свойствах вирусов могут оказать существенное влияние на их разделение, что осложняет экстраполяцию результатов валидации. На разделение может также оказывать влияние наличие или отсутствие антител. Следовательно, подтверждение того, что процессы разделения обладают надежной эффективностью, может оказаться затруднительным.

83. Поскольку фракционирование может вносить вклад в элиминацию вирусов, необходимо уделить особое внимание валидационным исследованиям и клинической безопасности, если новые процессы производства не совпадают со стандартными методами фракционирования.

Влияние этапов инактивации и (или) элиминации вирусов на препарат крови

84. В регистрационном досье препарата крови следует обосновать и представить доказательства отсутствия отрицательного влияния выбранных этапов инактивации и (или) элиминации вирусов на общий профиль качества и безопасности препарата крови. Также следует обратить особое внимание на обеспечение сохранения целостности белка и биологической активности получаемой фракции крови для гарантии их терапевтической эффективности, а именно стремиться к снижению риска образования неоантигенов, риска повышения тромбогенного потенциала в результате активации факторов свертывания крови, наличия в препарате токсичных остаточных примесей веществ, используемых в процессе производства препарата крови.

6.3. Процедуры инактивации и (или) элиминации вирусов

85. Настоящий подраздел содержит описание наиболее распространенных в практике процедур инактивации и (или) элиминации вирусов, перечень которых не является исчерпывающим и может быть дополнен другими процедурами.

Преципитация этанолом

86. Метод фракционирования этанолом может способствовать повышению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека за счет элиминации посторонних вирусов, но не их инактивации.

87. Этанол не только выступает в качестве преципитанта, но и обладает дезинфицирующими свойствами, которые наиболее выражены при комнатной температуре и выше. Если на стадиях преципитации происходит различное разделение компонентов плазмы и вирусов, то вместе с уничтожением нецелевой фракции произойдет элиминация вирусов. Дополнительно, преципитируемые белки можно разделить с помощью центрифугирования или альтернативным методом – с помощью фильтрации. В целях предотвращения засорения фильтров, применяемых при фильтрации преципитируемых белков, используются вспомогательные фильтрующие материалы (filter aids), которые усиливают способность процесса разделения элиминировать вирусы.

Пастеризация растворов препаратов крови

88. Прогревание растворов препаратов альбумина человека при температуре 60 ºС в течение 10 часов в первичной упаковке – фармакопейный метод инактивации вирусов для данной группы препаратов. Метод пастеризации используется для инактивации вирусов и для других групп препаратов крови. В соответствии с главой 4 настоящих Правил прогревание является эффективной стадией инактивации оболочечных и некоторых безоболочечных вирусов. Эффективность этапа пастеризации зависит от состава раствора, температуры и времени проведения процедуры. Для обеспечения сохранности целостности структуры белка крови и минимизации риска образования неоантигенов пастеризацию следует проводить в присутствии тщательно выбранных стабилизаторов, которые не оказывают влияния на процесс инактивации вирусов.

Прогревание лиофилизированных форм препаратов крови

89. Эффективность инактивации вирусов рассматриваемым методом зависит от свойств лиофилизата и условий прогревания. Следует установить верхнюю и нижнюю границу остаточной влажности на основании валидационных исследований очистки вирусов, а также изучения сохранения целостности белка и содержания агрегатов. Если прогреванию подвергается препарат крови в первичной упаковке, то различия по остаточной влажности между всеми образцами должны укладываться в установленные пределы. Остаточная влажность – это особый критический параметр, его предпочтительно измерять в каждой единице первичной упаковки неразрушающими методами (например, с помощью инфракрасной спектроскопии в ближнем диапазоне). В процессе прогревания необходимо также контролировать температуру и время прогревания.

Обработка методом «растворитель/детергент»

90. Обработка препаратов крови растворителем, таким как три-н-бутилфосфат (ТНБФ), в сочетании с детергентом, таким как Тритон Х-100 или Твин 80, может инактивировать оболочечные вирусы. Перед началом обработки используемые растворы следует очистить от крупных агрегатов, которые могут содержать вирус и защитить его от обработки. Этого можно достичь фильтрацией, которую необходимо провести до добавления растворителя (детергента), или, если она проводится после его добавления, необходимо подтвердить то, что фильтры не влияют на содержание этих добавок в инкубируемом растворе.

91. В результате валидации физических свойств реакционной смеси необходимо получить доказательство ее однородности и постоянства температуры в растворе в течение всего периода обработки.

92. Тщательному контролю подлежит соблюдение требуемых количеств растворителя и детергента, добавляемых в процессе обработки, и определение остаточного их содержания в готовом препарате. Обработка методом «растворитель/детергент» не эффективна для инактивации безоболочечных вирусов.

93. При проведении валидационных исследований метода «растворитель/детергент» необходимо учитывать возможное высокое содержание липидов в промежуточных фракциях плазмы, которое может оказать негативное влияние на эффективность инактивации.

Фильтрация для сокращения количества вирусов

94. Сложности применения метода фильтрации для сокращения количества вирусов связаны с наличием вирусов, размеры которых значительно меньше, чем размеры пор существующих фильтров, и с необходимостью обеспечения удовлетворительного выхода выделяемой фракции (например, фактора свертывания крови VIII). Некоторые виды фильтров могут вызывать активацию факторов свертывания, что требует проведения тщательного выбора материалов, используемых для фильтрации.

95. Необходимо представить описание механизма действия выбранного фильтра с указанием параметров, критичных для удаления вирусов (например, отношение объема к площади фильтрации, ионную силу раствора, pH, скорость потока, давление и содержание белка). Эти критичные параметры используются при выборе подходящих

валидационных исследований. Важными мерами внутрипроизводственного контроля являются испытания на подтверждение целостности фильтра. Дополнительно нужно сравнивать эффективность применения фильтров, используемых в валидационных исследованиях, с эффективностью фильтров, используемых в процессе производства. Агрегация вирусов может негативно отразиться на уровне удаления вирусов при фильтрации. Это следует учитывать при проведении валидационных исследований с вирусами, которые будут затем подвергаться культивированию и концентрированию в лабораторных условиях и степень агрегирования которых может отличаться от степени агрегирования вируса, присутствующего в плазме. Производитель также должен представить информацию о свойствах используемых материалов для фильтрации. Факторами, влияющими на эффективность удаления вирусов фильтрацией, являются возможность конъюгации с антителами в препарате крови, адсорбция вирусов на поверхности мембраны, влияние состава буферных растворов и т. д.

Это следует учитывать при валидационных исследованиях вирусов и стандартных процессах производства.

Инкубирование при низких значениях pH

96. При инкубировании растворов препаратов иммуноглобулинов человека при низких значениях pH (около 4,0) инактивируются некоторые оболочечные и безоболочечные вирусы (например, доказана инактивация парвовируса B19, но не вируса гепатита A и парвовирусов животных). Некоторые оболочечные вирусы могут инактивироваться при инкубировании при низком значении pH в содержащих этанол промежуточных фракциях, получаемых при производстве альбумина

человека. Коэффициенты сокращения, получаемые и для оболочечных, и для безоболочечных вирусов при проведении валидационных исследований, зависят от длительности инкубирования, температуры, концентрации белка, состава препарата и штамма использованного вируса.

7. Факторы, которые необходимо учитывать для отдельных групп препаратов крови

7.1. Факторы свертывания

97. Включение эффективных этапов инактивации и (или) элиминации вирусов при производстве препаратов факторов свертывания крови обязательно для данной группы препаратов крови.

98. Известны случаи передачи безоболочечных вирусов, таких как гепатит А и парвовирус человека В19, при применении препаратов факторов свертывания крови.

99. Для препаратов, содержащих фактор IX, в процесс производства следует включать эффективные этапы инактивации и (или) элиминации вируса гепатита А и парвовируса В19. Поскольку такие этапы, как инактивация с помощью прогревания, могут иметь некоторые ограничения для определенных безоболочечных вирусов, производителям необходимо повышать уровень безопасности в отношении устойчивых к прогреванию безоболочечных вирусов малого размера, используя такую процедуру элиминации, как нанофильтрация.

100. Для препаратов фактора VIII (и препаратов, содержащих комплекс фактора VIII и фактора Виллебранда), фактора Виллебранда и фибриногена, большой размер молекул которых затрудняет отделение от частиц вируса, основанное на размере молекул, по меньшей мере один из этапов производственного процесса должен быть эффективен

против вируса гепатита А, для которого была продемонстрирована приемлемость процедур инактивации. Известно, что некоторые вирусы (например, парвовирусы животных) очень устойчивы к физико-химическим методам инактивации, поэтому разработка эффективного этапа инактивации и (или) элиминации этого типа вирусов может представлять сложность. Парвовирус человека В19 можно инактивировать с помощью тщательно разработанных этапов тепловой обработки (например, пастеризации в подходящих условиях или обработки сухим паром при соответствующем уровне остаточной влажности). Парвовирусы могут быть удалены фильтрованием (в зависимости от размера пор, применимого к факторам свертываемости).

7.2. Препараты иммуноглобулинов

101. Препараты иммуноглобулинов обладают высоким профилем безопасности в отношении известных безоболочечных вирусов во многом благодаря содержанию вируснейтрализующих антител. Риск вирусной контаминации препаратов иммуноглобулинов не может быть полностью исключен в связи с возможным присутствием неизвестных безоболочечных вирусов или содержанием антител в количестве, не гарантирующем нейтрализацию вирусов. Обязательно включение в производственный процесс препаратов иммуноглобулинов как минимум одной эффективной стадии инактивации и (или) элиминации безоболочечных вирусов.

102. Фракционирование и (или) преципитация этанолом признаются эффективным этапом инактивации безоболочечных вирусов при условии выполнения надлежащего контроля и валидации. В случае если фракционирование и (или) преципитация этанолом считаются

неэффективным этапом инактивации безоболочечных вирусов, необходимо предусмотреть включение в производственный процесс другого, более эффективного этапа. При использовании только хроматографических процедур очистки следует ввести дополнительный этап (этапы), эффективный против безоболочечных вирусов. Использование метода фильтрации (размеры пор 15-20 нм) для сокращения количества вируса в процессе производства иммуноглобулинов считается эффективным этапом удаления многих безоболочечных вирусов.

7.3. Препараты альбумина человека

103. Препараты альбумина человека, которые получают стандартным способом фракционирования с проведением терминальной пастеризации, имеют высокий профиль вирусной безопасности. Однако требуется дополнительная информация о сокращении количества вирусов в ходе процесса производства, полученная в ходе валидационных исследований.

7.4. Плазма, обработанная методом «растворитель/детергент»

104. Плазма, вирусинактивированная методом «растворитель/детергент», имеет высокий профиль безопасности в отношении оболочечных вирусов, а также вируса гепатита А и парвовируса В19. Риск контаминации другими безоболочечными вирусами, возможно присутствующими в крови доноров, считается низким, так как предполагается, что в пулах плазмы присутствуют вируснейтрализующие антитела. Риск контаминации безоболочечными неизвестными вирусами крайне высок, поэтому производителям плазмы

необходимо тщательно проводить мониторинг эпидемиологической обстановки в популяции доноров.

8. Валидационные исследования инактивации и (или) элиминации вирусов

8.1. Выбор вирусов для проведения валидационных исследований

105. Общие указания по выбору вирусов приведены в главе 4 настоящих Правил. Минимальный набор модельных вирусов для проведения валидационных исследований должен включать в себя:

а) оболочечные вирусы.

ВИЧ-1. Лабораторный штамм ВИЧ-1 является модельным для ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Проведение дополнительных валидационных исследований с использованием лабораторного штамма вируса ВИЧ-2 не требуется, так как влияние стадий его инактивации аналогично ВИЧ-1. Лабораторный штамм ВИЧ-1 не используется в валидационных исследованиях таких технологических стадий, как обработка растворителем (детергентом), температурная обработка и фракционирование этанолом. Необходимость использования ВИЧ-1 для валидации новых методов сокращения вирусной нагрузки следует рассматривать при отсутствии достаточных доказательств того, что надежность метода может быть исследована с использованием других моделей оболочечных вирусов;

вирус гепатита С. Вирус гепатита С по своим биохимическим свойствам относится к семейству *Flaviviridae,* включающему пестивирусы и флавивирусы. На сегодняшний день не существует доступных методов культивирования вируса гепатита С. Для валидации методов инактивации вируса гепатита С используются многие модели

вирусов, в том числе рода пестивирусы (например, возбудитель вирусной диареи крупного рогатого скота), рода флавивирусы (например, вирусы лихорадки Западного Нила, клещевого энцефалита или желтой лихорадки) и семейства тогавирусы (например, вирус Синдбис). Имеющихся на сегодняшний день данных о вирусе гепатита С недостаточно для выбора наиболее подходящей модели вируса для валидационных исследований, поэтому в выборе модели и интерпретации полученных в ходе валидации данных требуется осторожность. Сокращение количества вируса диареи крупного рогатого скота, относящегося к роду пестивирусы, может представлять сложности на некоторых этапах фракционирования, так как он может быть более устойчив к воздействию низкого значения pH, чем другие модели флавивирусов, тогавирусов. В связи с этим вирус диареи крупного рогатого скота может выступать в качестве модели наихудшего сценария для вируса гепатита С;

оболочечные ДНК-вирусы. Риск контаминации жидкой части крови минимален. Однако поскольку некоторые герпесвирусы могут вызывать вирусемию, необходимо проводить валидационные исследования с использованием подходящего оболочечного ДНК-вируса (например, герпесвируса – возбудителя псевдобешенства (болезнь Аусеки)). На сегодняшний день отсутствуют системы индикации для вируса гепатита В, доступные для лабораторного воспроизведения. Вирус гепатита В уток может быть использован в качестве модели вируса гепатита В человека. Однако при этом возникает необходимость использовать для индикации биологическую особь – хозяина, являющегося носителем этого вируса (утку или первичные клетки уток). Следовательно, требование включения вируса гепатита В уток в минимальный набор модельных вирусов для

проведения валидационных исследований не обязательно. В особых случаях, когда эффективность новых процедур инактивации (например, УФ-облучения) в значительной мере зависит от вида оболочечного вируса в отношении которого эффективность инактивации или удаления невозможно экстраполировать с ограниченного числа вирусных моделей следует использовать вирус гепатита В уток;

б) безоболочечные вирусы.

Для проведения валидации вирусной инактивации и (или) элиминации безоболочечных вирусов следует использовать модельные вирусы, восприимчивые к инактивации и (или) элиминации с оценкой эффективности проведенных этапов. Например, этап инактивации вирусов тепловой обработкой, используемый при производстве препаратов факторов свертывания крови, может быть эффективен для снижения инфекционности гепатита А, но не эффективен против других безоболочечных вирусов.

С некоторыми группами препаратов факторов свертывания крови ассоциируют потенциальную контаминацию вирусом гепатита А. Следует предусмотреть использование модельного вируса для вируса гепатита А при валидации стадий производства препаратов факторов свертывания крови. Валидация стадий производства препаратов факторов свертывания крови проводится с использованием подходящей модели парвовируса В19. В качестве модельных вирусов обычно используют парвовирусы собак, свиней, мышей и крупного рогатого скота.

Проведение валидации производства препаратов иммуноглобулинов с использованием моделей вируса гепатита А и парвовируса В19 не требуется. Однако данные, полученные в исследованиях с моделями вирусов, не связанных с антителами, могут

недостаточно точно отражать сокращение количества вируса герпеса или парвовируса В19 в промежуточных продуктах, которые содержат вируснейтрализующие антитела. В связи с этим такая валидация может быть проведена (но не обязательно) для оценки способности удаления вируса гепатита А и (или) парвовируса В19.

При валидации необходимо использовать модели безоболочечных вирусов с целью оценки эффективности этапа для инактивации и (или) элиминации неизвестных безоболочечных вирусов;

в) модельные вирусы, используемые для валидационных исследований эффективности стадий фильтрации (нанофильтрации).

Стадии нанофильтрации широко используются при производстве препаратов крови. В валидационных исследованиях необходимо подтвердить снижение инфекционности вируса для каждой группы препаратов крови с использованием вирусов разного размера, вне зависимости от используемой системы нанофильтрации. Инактивация и (или) элиминация вируса, которые могут произойти при проведении нанофильтрации, затрудняют количественное определение удаления вирусов только с помощью фильтра.

В испытаниях на устойчивость основное внимание должно уделяться вирусам, которые наиболее сложно удалить при помощи определенного фильтра. Для фильтров с малыми размерами пор, предназначенными для удаления безоболочечных вирусов небольшого размера, панель вирусов должна включать модель вируса гепатита А и модель парвовируса В19, (например, парвовирусы собак, свиней, мышей и крупного рогатого скота). Для фильтров со средними размерами пор, предназначенных для удаления вирусов среднего размера, в валидационных исследованиях следует использовать ВИЧ и

один из оболочечных вирусов (например, вирус диареи крупного рогатого скота).

8.2. Ограничения валидационных исследований

106. На получение достоверного экспериментального подтверждения эффективности инактивации и (или) элиминации вируса в ходе производственного процесса препаратов крови и интерпретацию полученных данных может оказывать влияние ряд факторов. Присутствующие в препарате крови антитела могут затруднить отделение вирусов и их восприимчивость к инактивации, а также осложнить разработку дизайна исследования, нейтрализуя способность вирусов к инфицированию. Более того, неразбавленная плазма или полученные из нее фракции обычно токсичны для культур клеток, используемых для индикации вирусов; такие же трудности могут быть связаны с присутствием в промежуточных продуктах химических веществ, таких как этанол и этилакридинлактат. В связи с этим перед проведением анализа может потребоваться выполнение процедур, разработанных специально для устранения подобного влияния (например, разбавление, диализ и т. д.). Препарат крови или химические вещества, которые используются для его изготовления или обработки, могут изменить свойства вирусов (например, привести к их инкапсуляции и (или) агрегации), что может создать сложности для получения достоверных количественных показателей остаточной инфицирующей способности. Для измерения вирусной нагрузки и определения возможностей этапов по ее сокращению допускается использовать методы амплификации нуклеиновых кислот. Исследования с использованием таких методов могут проводиться для разграничения удаления и инактивации вирусов, когда эти процессы

происходят в ходе одного этапа обработки (например, фракционирования каприловой кислотой) или когда невозможно провести количественный анализ инфекционности (например, из-за присутствия вируснейтрализующих антител).

8.3. Стратегия введения дополнительных этапов обработки для инактивации и (или) элиминации вирусов

107. Производители препаратов крови должны постоянно разрабатывать и включать в процесс производства новые методы инактивации и (или) элиминации вирусов с учетом появления новых научных данных.

108. При появлении возможности для повышения уровня вирусной безопасности в процессе производства препаратов крови производитель должен установить и обосновать график внесения изменений в процесс, а также принять на себя обязательство регулярно представлять в уполномоченные органы государств-членов отчеты о совершенствовании производства. Внесение изменений в процесс производства должно проводиться в максимально сжатые сроки, учитывая возможности производителя. Пока вводятся изменения, следует критически оценить все имеющиеся данные о препарате крови с целью представления врачам актуальной информации о препарате крови (например, включить информацию об инфекционных агентах в общую характеристику лекарственного препарата).

8.4. Повторная валидация методов снижения вирусной нагрузки

109. При внесении значимых изменений в процесс производства препарата крови или его отдельные этапы необходимо проводить

повторные валидационные исследования. Отсутствие необходимости проведения повторных валидационных исследований должно быть обосновано производителем.

110. Каждый случай заражения вирусом при клиническом применении препарата крови должен быть проанализирован производителями и уполномоченными органами (экспертными организациям) государств-членов для принятия соответствующих мер.

8.5. Оценка уменьшения риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных

111. Для оценки риска передачи возбудителей инфекционной губчатой энцефалопатии животных необходимо руководствоваться соответствующими актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств и в области ветеринарии.

9. Оценка риска передачи вирусов

9.1. Общие подходы к оценке риска вирусной безопасности препаратов крови

112. В настоящем разделе приведены общие указания по проведению оценки риска вирусной безопасности препаратов крови, которыми должны руководствоваться их производители. Проведение такой оценки необходимо для обоснования формулировок о безопасности препарата крови в отношении вирусов, а также любого остающегося потенциального риска, указанного в информации о препарате в соответствии с приложением № 19 к требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения. Оценка риска должна по возможности включать

количественную оценку вероятности содержания вирусного контаминанта в определенной дозе готового препарата крови. Представленные ниже принципы могут применяться как к известным, так и ко вновь выявляемым вирусам.

9.2. Принцип оценки риска вирусной безопасности препаратов крови

113. Принцип оценки риска вирусной безопасности препаратов крови заключается в проведении комплексного анализа следующих факторов, влияющих на возможное количество инфекционных частиц вирусов в дозе готового препарата крови:

эпидемиологическая обстановка в регионе сбора плазмы;

титр вирусемии;

наличие тестирования на маркеры вирусов;

этапы инактивации и (или) элиминации вирусов;

выход готового препарата.

Достоверность и надежность оценки риска будут зависеть от количества доступной научной информации об этих факторах. Для оценки риска следует рассматривать наихудшие возможные условия для получения результатов, позволяющих с большей уверенностью заявлять о вирусной безопасности. Необходимо также провести оценку возможности процесса производства инактивировать и (или) элиминировать вирусы (общая способность инактивировать и (или) элиминировать вирусы) по отношению к потенциальному количеству данного вируса, которое может содержаться в исходных материалах (возможное исходное количество вируса). Дополнительно можно оценить потенциальную вирусную контаминацию одной дозы готового

препарата крови, учитывая количество исходных материалов, необходимое для производства одной дозы такого препарата.

9.3. Возможное исходное количество вируса

114. Необходимо оценить количество вирусов, возможно присутствующих в плазме, которые могут контаминировать пул плазмы, используемый для производства препаратов крови (возможное исходное количество вируса). Возможное исходное количество вируса определяется числом доноров с вирусемией, плазма которых могла бы попасть в производственный пул плазмы, объемом плазмы, полученным от каждого донора, и титром вируса в контаминированном донорском образце, который мог быть не обнаружен при проведении испытания на вирусы.

115. Количество образцов плазмы, контаминированных вирусом, зависит от эпидемиологической характеристики популяции доноров и от частоты донаций каждого донора.

116. Следует оценить вклад таких факторов, как используемые критерии отбора и отвода доноров, порядок организации карантинного хранения и эффективность сокращения количества контаминированных образцов плазмы, которые могут попасть в производственный пул плазмы.

117. Любая доступная информация о конкретной популяции доноров из основного досье на плазму должна использоваться при проведении оценки риска вирусной безопасности препаратов крови. В случае если такая информация отсутствует, ее следует искать в других источниках (например, общих эпидемиологических исследованиях или экспериментальных исследованиях донорской популяции).

118. Период вирусемии следует описывать с учетом его продолжительности и титра вируса. При выполнении индивидуального скрининга с использованием специальных методов (серологических или методов амплификации нуклеиновых кислот) следует принимать во внимание титр вируса в контаминированном донорском материале, который не поддается анализу при помощи подобных технологий (например, материал получен в период серологического окна).

119. Минипул представляет собой определенное число аликвот образцов донорской плазмы, которые объединены в пулы для тестирования. Тестирование минипулов (например, при использовании помощи технологии NAT) может выступать в качестве эффективного средства обнаружения и исключения из использования донорского материала с высокой концентрацией вируса. В обоих случаях (и при тестировании отдельных донорских образцов, и при тестировании минипула) возможное исходное количество вируса в производственном пуле плазмы должно быть экстраполировано с использованием приблизительной оценки титра и количества необнаруженных виремических образцов. Обнаружить контаминацию гораздо легче при помощи мер, позволяющих идентифицировать и исключить контаминанты на уровне минипула или отдельного донора, чем при тестировании всего производственного пула плазмы. Однако тестирование производственного пула плазмы с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот позволяет определить хорошо контролируемую верхнюю границу содержания потенциальных вирусных контаминантов.

9.4. Оценка способности процесса производства инактивировать и (или) элиминировать вирусы

120. Принципы определения возможности процесса производства инактивировать и (или) (удалять) вирусы и интерпретации этих данных изложены в главе 4 настоящих Правил. Следует доказать пригодность уменьшенного масштаба производства и приемлемость получаемых коэффициентов снижения вирусной нагрузки. Другие ограничения исследований по очистке от вирусов: правильность суммирования логарифмов снижения вирусной нагрузки на каждом этапе, пригодность использованных вирусов в валидационных исследованиях, экспериментальные ограничения измеряемого уровня инактивации и (или) элиминации.

121. Для вновь диагностированных вирусов следует тщательно рассмотреть все свойственные им специфические физические свойства в сравнении с моделями вирусов, о которых уже имеются данные. Если исследование нового вируса может быть проведено в лабораторных условиях, необходимо провести экспериментальные исследования для оценки соответствия свойств нового вируса ранее полученным данным. Если новый вирус невозможно использовать в экспериментальных исследованиях и полученные ранее данные касаются вирусов, которые не являются подходящими моделями для новых вирусов, необходимо рассмотреть возможность проведения экспериментальных исследований с более родственной моделью вируса. В зависимости от доступных данных решение о необходимости проведения дальнейшей валидации с использованием соответствующего вируса или более специфичной модели вируса необходимо принимать с учетом вида препарата крови.

9.5. Роль специфических антител в вирусной безопасности

122. Возможное присутствие специфических антител, нейтрализующих вирусы, может повысить уровень вирусной безопасности препаратов крови. Определение спектра антител, присутствующих в готовом препарате крови, и проведение валидации их способности нейтрализовать вирусы могут использоваться для обоснования роли специфических антител в обеспечении вирусной безопасности конкретного препарата крови. Вклад в обеспечение вирусной безопасности специфических антител, содержащихся в пуле плазмы для фракционирования, сложно оценить, так как отсутствует информация о нейтрализации вирусов специфическими антителами на этом этапе производства, как и данные о сохранении стабильности комплексов вирусных антигенов с антителами в ходе дальнейшей обработки.

9.6. Основные принципы оценки риска вирусной контаминации

123. Способность производственного процесса инактивировать и (или) элиминировать вирусы должна значительно превосходить потенциальное количество вируса, которое может обнаруживаться в процессе производства, для того чтобы позволить обеспечивать достаточный запас безопасности для готового препарата крови. Нет какого-либо конкретного значения показателя приемлемости вирусной нагрузки, поскольку коэффициент сокращения количества вирусных частиц зависит от различных качественных аспектов интерпретации результатов оценки. Потенциальное приемлемое количество вирусных

частиц в одной дозе (одной упаковке) препарата крови следует рассматривать с учетом этих и других факторов.

Подсчет частиц вируса в готовом препарате крови

124. Объем плазмы, необходимый для производства одной дозы (одной упаковки) готового препарата крови, необходимо определять с учетом производительности процесса, размера серии и количества доз (количества упаковок), получаемых из одной серии плазмы. Соответствующие данные получают при валидации процесса производства препарата крови. Информацию о необходимом количестве плазмы, а также данные, полученные в валидационных исследованиях вирусной инактивации, и данные о возможном исходном количестве вируса следует использовать для оценки количества частиц вируса в одной дозе (упаковке) препарата крови. Примерное количество частиц вируса вычисляют по формуле:

$$N = \frac{c \times V}{R},$$

где:

N – примерное количество частиц вируса в одном флаконе препарата плазмы;

c – потенциальная концентрация вируса в пуле плазмы;

V – объем плазмы, необходимый для производства одного флакона препарата крови;

R – коэффициент сокращения количества вируса, полученный в валидационных исследованиях.

Пример расчета количества частиц вируса приведен в главе 2 настоящих Правил.

125. Количество предполагаемых частиц вируса в одном флаконе препарата крови можно также рассматривать в аспекте имеющихся данных о минимальной инфицирующей дозе для человека и о количестве препарата крови, которое обычно используется для введения человеку. Любое указание дозы, достаточной для заражения человека, следует подтвердить данными о пути введения препарата крови. Если такие данные недоступны, следует применять консервативный подход и использовать геном вируса в качестве индикатора инфекционных частиц вируса в исходном материале. Как правило, недопустимо использовать данные об инфективности *in vitro*, поскольку сложно понять, отражает ли отношение между инфекционными частицами и геномами вируса, полученного в культуре клеток, инфективность вируса, происходящего *in vivo*. Более того, чувствительность культуры клеток может не отражать эффективность заражения *in vivo*.

Клинический опыт и наблюдение

126. Необходимо проанализировать клинический опыт передачи вирусов через препарат крови, включая все сообщения о передаче вирусов через препарат крови или аналогичный лекарственный препарат.

127. Информация о возможности передачи вирусов при введении пациентам препаратов крови во время проведения клинических исследований недостаточна, так как в них принимает участие небольшое количество пациентов и используются всего несколько серий препаратов крови.

128. Накопленный опыт клинического применения препарата крови может быть полезен для оценки его безопасности при условии,

что ни один фактор, негативно влияющий на безопасность (например, эпидемиологическая обстановка), не претерпел серьезных изменений.

129. Однако отсутствие документированной передачи не является свидетельством вирусной безопасности препарата крови, так как могут возникать незарегистрированные случаи передачи вируса или препарат крови может использоваться для лечения популяции, не восприимчивой к конкретной инфекции. Это особенно важно для новых или тех вирусов, которые плохо изучены в рамках системы наблюдения (например, парвовирус В19).

130. Следует провести оценку риска передачи ВИЧ, вирусов гепатитов А, В, С и парвовируса В19 для всех препаратов крови при проведении процедуры регистрации за исключением препаратов альбумина человека. Оценка риска используется для обоснования формулировок в отношении вирусной безопасности и любого остаточного потенциального риска в общей характеристике лекарственного препарата в соответствии с приложением № 19 к требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения.

131. Оценка риска передачи парвовируса В19 и вируса гепатита А при применении зарегистрированных препаратов крови проводится при наличии доказательств эффективности мер очистки в отношении этих вирусов. При отсутствии подобных утверждений проводить оценку риска не требуется. В любом случае оценку риска, связанного с ВИЧ, вирусами гепатита В и С, проводить не требуется.

132. Оценка риска не проводится для новых разработанных или зарегистрированных лекарственных препаратов альбумина человека, которые производятся в соответствии со спецификациями на основе

фармакопейных статьей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней данной статьи – в соответствии с фармакопейными статьями фармакопей государств-членов методами фракционирования по Кону или по Кистлеру-Нитцшману. В общую характеристику лекарственных препаратов альбумина человека необходимо включить общее указание о вирусной безопасности. Оценка риска будет необходима в случае, если для производства препарата альбумина человека использовали другие методы.

133. Необходимо информировать уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов при обнаружении признаков инфицирования донорского материала, включенного в пул плазмы, ВИЧ или вирусами гепатита А, В и С.

134. Если сведения, полученные после сбора крови, указывают на попадание контаминированной донации в производственный пул плазмы, необходимо провести оценку рисков для данной партии. В таких случаях необходимо сослаться на оценку рисков, включенную в регистрационное досье препарата крови. В целях обоснования подобной оценки риска можно ссылаться на установленный с помощью технологии амплификации нуклеиновых кислот верхний предел содержания потенциальных вирусных контаминантов в производственном пуле плазмы.

10. Препараты крови, используемые для производства других групп лекарственных средств в качестве вспомогательных веществ и в качестве вспомогательных материалов в медицинских изделиях

135. Препараты крови широко используются для производства других групп лекарственных средств в качестве сырьевых материалов (например, альбумин человека используется в среде для

культивирования клеток), реактивов (например, антитромбин добавляется при производстве концентрированного фактора IX), действующих веществ (например, радиофармацевтических препаратов) или вспомогательных веществ (например, альбумин человека добавляется в получаемые из плазмы препараты, вакцины и препараты рекомбинантной ДНК, антитромбин добавляется в концентраты препаратов протромбинового комплекса). Препараты крови используются в качестве вспомогательных материалов в медицинских изделиях и, согласно Правилам регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 г. № 46, подвергаются экспертизе в соответствии с законодательством о лекарственных препаратах.

10.1. Прослеживаемость информации после сбора плазмы

136. Требования к регистрационному досье препарата крови, приведенные в настоящей главе в отношении исходных материалов, используемых при производстве и разработке препарата крови, мерах по организации прослеживаемости от донора крови (плазмы) до готового препарата крови в прямом и обратном направлениях, распространяются и на продукты, получаемые из плазмы, используемые для производства других лекарственных средств, препаратов или в качестве вспомогательных производных крови в составе медицинских изделий. Это подразумевает заключение контракта между производителем промежуточных продуктов плазмы и производителем готового лекарственного препарата или медицинского изделия, в котором оговорено ведение записей о прослеживаемости этих продуктов плазмы в течение по меньшей мере 30 лет после донации.

10.2. Качество и спецификации

137. Если препарат крови используется для производства других групп лекарственных средств или вводится в состав медицинского изделия, его качество должно соответствовать требованиям соответствующей статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям соответствующей статьи фармакопей государств-членов, как и в случае производства таких препаратов крови для применения с терапевтическими целями.

138. Если препарат крови использовали для производства других групп лекарственных средств или включили в состав медицинских изделий, то полную информацию об этом препарате крови необходимо включать в регистрационное досье таких лекарственных средств или медицинских изделий.

139. В случае использования в производстве зарегистрированного препарата крови в качестве вспомогательного вещества и наличия информации о плазме для фракционирования, содержащейся в основном досье плазмы, полный комплект документов, подтверждающих качество этого препарата, можно не включать в регистрационное досье. В этом случае достаточно представить комплект документов, включающий технологическую схему процесса производства, спецификации на готовый препарат крови, резюме данных о стабильности, включая данные об одобренном сроке годности, оценку риска вирусной контаминации и описание качественного и количественного состава такого препарата.

140. Используемые в производстве препараты крови согласно спецификациям должны иметь действующий срок годности (срок хранения) на момент включения в состав исходного материала,

промежуточного продукта, готового лекарственного препарата или медицинского изделия.

141. В этом случае разработка и исследование лекарственного препарата (например, фармацевтическая разработка, внутрипроизводственные испытания или испытания готового препарата, а также исследования стабильности) будут указывать на пригодность препарата крови для использования в производстве.

142. Не требуется проведение отдельных исследований стабильности с готовым препаратом крови, включающим вспомогательные вещества или реагенты, находящихся на разных сроках хранения.

143. Если законодательством государства-члена предусмотрено получение разрешения уполномоченного органа на выпуск серии препаратов крови, то в отношении производных крови, используемых в медицинских изделиях, должны быть представлены сведения об испытании образца каждой серии такого нерасфасованного и (или) готового продукта государственной лабораторией или лабораторией, выбранной уполномоченным органом государства-члена для этих целей.

10.3. Синхронизация сроков годности (сроков хранения)

144. Если препарат крови используется для производства других групп лекарственных средств или вводится в состав медицинского изделия, необходимо синхронизировать срок его годности (срок хранения) со сроком годности готового препарата или медицинского изделия для следующих целей:

обеспечения соответствия препаратов крови, которые используются в качестве вспомогательных веществ в других

лекарственных препаратах или в качестве вспомогательного производного крови, действующим рекомендациям по выбору донора, скринингу донорского материала и тестированию пула плазмы и доказательства, что для этого используются современные методы тестирования;

обеспечения соответствия показателей качества препарата крови актуальным требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – актуальным требованиям фармакопей государств-членов.

145. У производителя могут возникнуть сложности при синхронизации сроков годности серий препаратов крови, которые используются в качестве вспомогательных веществ или в качестве вспомогательного производного крови, со сроками годности (сроками хранения) лекарственной формы или медицинского изделия. Любое отклонение от требований, предусмотренных пунктом 144 настоящего раздела, должно быть обосновано.

146. Любое изменение требований к исходным материалам и качеству препаратов крови требует оценки влияния внесенных изменений, включая оценку безопасности, не только в отношении возможности использования такого препарата в качестве действующего вещества, но и в отношении использования в производстве других групп лекарственных средств или использования в составе медицинского изделия.

10.4. Препараты альбумина человека

147. Препараты альбумина человека, полученные согласно утвержденным производственным процессам, имеют достаточный профиль клинической безопасности в отношении передачи вирусов. Тем не менее полная гарантия вирусной безопасности препаратов

альбумина человека и других лекарственных средств, получаемых из плазмы крови человека, отсутствует.

148. Поскольку одна серия препарата альбумина человека может быть использована в качестве вспомогательного вещества для производства нескольких серий других лекарственных препаратов или медицинских изделий в небольших количествах, необходимо тщательно отбирать используемую серию препарата альбумина человека с целью ограничения отзыва больших объемов продукции с рынка.

Глава 21. Указания по производству и контролю качества гетерологичных иммуноглобулинов и сывороток

1. Общие положения

1. В настоящей главе приведены правила и указания по отбору и испытаниям исходного материала, производству и контролю качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов и сывороток животных-продуцентов и содержатся требования к фармацевтической разработке гетерологичных препаратов иммуноглобулинов и сывороток, к животным-продуцентам, антигенам, используемым для иммунизации, и мерам по обеспечению вирусной безопасности рассматриваемой группы препаратов. Иммуноглобулины и гипериммунные сыворотки животных получают из сывороток различных видов животных, в том числе кроликов, лошадей, коз и овец. Допускается использование иных видов животных, например кур, если это обосновано производителем в документах по фармацевтической разработке. Для пациентов, у которых имеется непереносимость гетерологичного белка, следует предусмотреть альтернативные лекарственные препараты, получаемые из сыворотки разных видов животных.

2. Плазма (сыворотка) крови животных-продуцентов, иммунизированных определенным антигеном, является источником получения биологического материала, используемого для производства препаратов гетерологичных иммуноглобулинов и иммунных сывороток (далее – препараты иммуноглобулинов и сывороток), предназначенных для терапевтического и профилактического применения у человека. Очищенные препараты иммуноглобулинов и сывороток содержат преимущественно иммуноглобулины G плазмы (сыворотки) крови животных-продуцентов.

3. Препараты иммуноглобулинов и сывороток, являющиеся частично очищенными препаратами, могут также содержать в составе другие компоненты плазмы (сыворотки), не относящиеся к иммуноглобулиновой фракции плазмы (сыворотки) крови животных-продуцентов. Такие препараты иммуноглобулинов и сывороток обогащены специфическими антителами к антигену, использованному для иммунизации, но могут также содержать антитела против других антигенов, иммунизация к которым не проводилась, а также отличаться показаниями к их применению.

4. Номенклатура препаратов иммуноглобулинов и сывороток, получаемых от животных-продуцентов включает в себя:

иммуноглобулин (сыворотку) антилимфоцитарный;

сыворотки антитоксические против микробных и других токсинов (например, противоботулинические сыворотки, сыворотки против дигоксина);

сыворотки против бактериальных и вирусных антигенов;

сыворотки против ядов змей, скорпионов и пауков.

5. Поскольку терапевтическое применение сывороток осуществляется с начала XX века и по настоящее время, имеется значительный практический опыт их производства и контроля качества.

6. Препараты антилимфоцитарного иммуноглобулина (сыворотки) широко используются для профилактики и лечения острого отторжения трансплантата, для лечения патологии, вызванной реакцией «трансплантат против хозяина» (GvHD) после трансплантации костного мозга, и лечения апластической анемии.

7. Разработаны новые препараты иммуноглобулинов и сывороток, например иммунная сыворотка, полученная из желтка кур, для лечения диареи у больных СПИД, вызванной паразитарными инфекциями. Препараты иммуноглобулинов и сывороток предназначены для внутримышечного, внутривенного и подкожного применения. Для применения некоторых лекарственных препаратов требуется их предварительное разведение большими объемами физиологического раствора.

8. Первые препараты неочищенных сывороток крови животных, полученные преципитацией и содержащие, помимо цельных антител, другие физиологические компоненты сыворотки крови животных, заменяются в настоящее время очищенными препаратами иммуноглобулинов, качество которых должно соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов.

9. Процесс производства вновь разрабатываемых препаратов иммуноглобулинов и сывороток должен предусматривать более эффективные стадии их очистки. Например, препараты иммуноглобулинов и сывороток, содержащие в качестве действующих веществ очищенные $F(ab')_2$ или Fab фрагменты иммуноглобулинов,

получают в результате ферментативного протеолиза белка молекулы иммуноглобулина пепсином или папаином.

10. Важной особенностью клинического применения препаратов иммуноглобулинов и сывороток является высокий риск нежелательных реакций, связанных с сенсибилизацией реципиентов вспомогательными веществами, пирогенами, агрегированными молекулами и иммунными комплексами. Технология производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна обеспечивать высокий уровень очистки от балластных веществ, а также безопасность в отношении вирусов и прионов (например, возбудителя губчатой энцефалопатии (TSE)). Поэтому необходимо стремиться к совершенствованию процесса производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток с целью снижения количества гетерологичного белка, к уменьшению количества его агрегированных молекул, повышению вирусной безопасности получаемых препаратов иммуноглобулинов и сывороток и разработке адекватных методов контроля. Качество иммуноглобулинов (гипериммунных сывороток) животных необходимо анализировать в соответствии с индивидуальной программой, принимая во внимание свойства каждого лекарственного препарата, показания к его применению и наличие на рынке альтернативных препаратов. К производству и контрольным испытаниям данной группы лекарственных препаратов должен применяться принцип 3R (замена, улучшение и сокращение (replacement, refinement, reduction)), указанный в главе 15.2 настоящих Правил.

2. Область применения

11. Настоящая глава содержит требования к препаратам иммуноглобулинов и сывороток, используемым для применения у

человека с терапевтическими целями, и не распространяется на препараты иммуноглобулинов и сывороток, предназначенные для диагностических целей.

3. Установление характеристик препаратов иммуноглобулинов и сывороток во время фармацевтической разработки

12. Действующее вещество любого разрабатываемого препарата иммуноглобулинов и сывороток должно быть изучено (охарактеризовано) химическими и биологическими методами.

13. Особое внимание должно быть уделено использованию широкого спектра аналитических методов для изучения различных физико-химических свойств иммуноглобулина. Необходимо четко определить объем обязательных исследований для всесторонней оценки свойств иммуноглобулина при фармацевтической разработке и перечень испытаний, требуемых для оценки качества каждой серии готового препарата. Также необходимо подтвердить, что препарат обладает характеристическим профилем связывания с антигенами.

14. Должны быть изучены желательные и нежелательные вторичные процессы, возникающие после связывания с антигеном-мишенью, а также подтверждено, что продукт содержит установленную концентрацию иммуноглобулина G. Необходимо исследовать содержание иммуноглобулинов других классов. Препарат не должен содержать антитела, перекрестно реагирующие с тканями человека в количестве, которое может снизить клиническую безопасность. При использовании эритроцитов для проведения абсорбции следует подтвердить низкий уровень остаточного содержания гемоглобина.

15. Должно быть определено содержание белка, его состав, степень агрегации и фрагментации молекулы иммуноглобулина. Если

при проведении абсорбции использованы клетки крови человека, следует продемонстрировать низкое остаточное содержание гемагглютининов и гемолизинов в препарате. Должна быть оценена иммунореактивность иммуноглобулинов. Следует определить удельную активность очищенных лекарственных препаратов иммуноглобулинов. Настоящие требования не относятся к тем препаратам, которые были зарегистрированы в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы до вступления в силу настоящей главы.

4. Требования к производству препаратов иммуноглобулинов и сывороток

16. Технологии, аналогичные технологиям производства противостолбнячных и противодифтерийных сывороток, используются также для получения препаратов сывороток против яда змей (антивеномов) и других антитоксических сывороток (например, осаждение сульфатом аммония, ферментативный (пепсиновый) протеолиз, коагуляции белков тепловым методом и сорбция гелем гидроокиси алюминия). Препараты иммуноглобулинов антилимфоцитарные получают с использованием комбинации преципитации и хроматографических методов. Поскольку используемые методы производства различны, качество лекарственных препаратов может значительно различаться (варьировать).

17. Основными стадиями процесса производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток являются:

приготовление антигена для иммунизации;

иммунизация животных;

сбор сыворотки;

абсорбция нецелевых антител (в том числе сорбция нецелевых антител к клеткам (тканям) человека);

очистка, включающая в себя стадии инактивации и (или) элиминации вирусов;

добавление вспомогательных веществ и розлив.

4.1. Животные-продуценты, используемые для получения плазмы (сыворотки) крови для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток

18. Держатель регистрационного удостоверения препаратов иммуноглобулинов и сывороток должен гарантировать, что животные-продуценты поступают из мест разведения животных (питомников, ферм), находящихся под контролем уполномоченных органов государств-членов и регулярно подвергающихся аудитам.

19. Выбор вида используемых животных должен быть одобрен уполномоченным органом государства-члена, животные должны быть здоровыми, находиться под тщательным ветеринарным наблюдением с обеспечением надлежащего ухода. Выбранные животные должны использоваться только для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток.

20. Животных-продуцентов по возможности необходимо содержать в питомниках закрытого типа. Используемый вид животных, их происхождение и количество следует идентифицировать. Процедуры транспортировки и использования животных в процессе производства, в том числе карантинные мероприятия, следует документировать. В случае предъявления разных требований к племенным животным и тем, которые используются для производства препаратов

иммуноглобулинов и сывороток, за исключением крупных животных, следует указать данный факт в регистрационном досье.

21. Источник, подлинность и сведения о контроле за животными, взятыми для формирования стада, должны содержаться в документации по производству лекарственного препарата. В питомниках кормление животных необходимо тщательно контролировать в соответствии с утвержденными нормами, используемые корма для животных должны поступать из контролируемых источников и не должны содержать белки животного происхождения.

22. Если животных лечили антибиотиками, следует выдерживать определенный период для их выведения из организма животного перед сбором крови или плазмы. Для лечения животных не следует применять антибиотики пенициллинового ряда. Если животным вводили живую вакцину, следует выдерживать определенный период между вакцинацией и сбором крови или плазмы для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток.

23. Необходимо организовать систему мониторинга здоровья животных, включающую систематическое ветеринарное и лабораторное наблюдение в отношении специфических инфекционных агентов в виде постоянного контроля ветеринаром, периодической проверки случайно выбранных животных, серологических исследований на антигены и (или) антитела, свидетельствующие об отсутствии у животных вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций. Перечень вирусов, которые встречаются у животных различных видов, в том числе опасных для человека, приведен в приложении к настоящей главе.

24. Количество животных, подлежащих тестированию, и частота его проведения зависят от различных факторов, что должно быть указано для каждого конкретного препарата иммуноглобулинов и

сывороток, с учетом эпидемиологической характеристики инфекционного патогена, размера стада и уровня заболеваемости животных инфекциями.

25. Тестирование на содержание вирусов должно выполняться в лабораториях, обладающих необходимым опытом работы. Результаты мониторинга состояния здоровья животных должны быть документированы, информация о серьезных заболеваниях животных должна быть представлена в соответствующий уполномоченный орган государства.

4.2. Исходные материалы

Биологические материалы, используемые в производстве препаратов иммуноглобулинов и сывороток

26. Все реагенты биологического происхождения, используемые в производстве иммуноглобулина (сыворотки), должны подвергаться контролю на предмет микробной контаминации, такой как контаминация микоплазмой, грибами и бактериями. Особое внимание необходимо уделить оценке возможности вирусной контаминации и выполнению соответствующих тестов. Например, бычья сыворотка, используемая в производстве лекарственного препарата как вспомогательное вещество, не должна быть контаминирована вирусами бычьей вирусной диареи, инфекционного бычьего ринотрахеита и парагриппа типа 3. Предпочтительно использование инактивированной бычьей сыворотки. Бычья сыворотка и прочие биологические материалы, полученные от крупного рогатого скота, использованные в качестве сырья в процессе производства, должны удовлетворять требованиям в отношении прионной безопасности.

Антигены для иммунизации

27. Для иммунизации животных-продуцентов используются различные антигены:

антигены человека (например, клетки крови – тимоциты или лимфоциты) для производства антилимфоцитарной сыворотки;

яды змей, скорпионов и пауков для производства сывороток-антивеномов;

токсины бактерий для производства антитоксических препаратов;

вирусные и бактериальные антигены.

Необходимо охарактеризовать используемые антигены, источники и методы их получения.

28. Если необходимо, должны быть указаны идентификационные данные, состояние здоровья и возраст животного, от которого получен антиген. В случае использования антигена человека-донора следует представить информацию о здоровье донора и безопасности в отношении инфекционных агентов.

29. При использовании клеточных линий их необходимо охарактеризовать в соответствии с требованиями, описанными в главе 1 настоящих Правил, и подтвердить отсутствие посторонних агентов в соответствии с требованиями главы 2 настоящих Правил.

4.3. Материалы, используемые для абсорбции нецелевых антител

30. В процессе производства некоторых препаратов иммуноглобулинов и сывороток для проведения абсорбции перекрестно реагирующих антител или антител против антигенов человека могут использоваться материалы, полученные из тканей человека и (или)

компоненты крови человека. Такие материалы должны быть безопасны в отношении инфекционных агентов и соответствовать требованиям уполномоченного органа государства-члена, установленным для доноров крови (плазмы), с документированием источника крови (плазмы), процессов ее сбора и тестирования. Необходимо документировать происхождение, время сбора и проведения испытаний. Отклонения от регламентированных требований должны быть обоснованы. Материалы, полученные от человека, следует подвергнуть процедуре инактивации вирусов.

4.4. Процесс производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток

Иммунизация животных

31. Иммунизацию животных-продуцентов проводят бустерными инъекциями через определенные интервалы времени по установленной схеме с использованием анестезии. Допускается использование адъювантов. Животных необходимо тщательно обследовать, особенно на наличие признаков инфекций. Не допускается использовать материалы, полученные от животного, если у него выявляются какие-либо патологические очаги, способные повлиять на использование сыворотки в процессе производства. Все остальные животные в данной группе также должны быть исключены из производственного процесса, если только не установлено, что использование полученных от них материалов не скажется на безопасности лекарственного препарата.

Сбор крови и (или) получение плазмы

32. Сбор крови и (или) получение плазмы должны производиться в помещении, изолированном от места содержания животных, в условиях асептики и антисептики.

33. Сбор крови или плазмы животных должен проводиться путем венепункции или интракардиального прокола. Область вокруг места прокола должна быть очищена и дезинфицирована. Сбор крови и получение плазмы проводят способом, обеспечивающим стерильность препарата. Если кровь или плазма не сразу передается для дальнейшей переработки, то она должна быть обработана и храниться при условиях, исключающих микробную контаминацию. Период хранения крови (плазмы) до переработки должен быть обоснован и валидирован, что является гарантией качества получаемого препарата. Процесс производства лекарственных препаратов, получаемых из крови (плазмы) животных-продуцентов, должен быть организован в специально отведенном помещении с соблюдением требований надлежащей практики производства. Сбор сыворотки и производство иммуноглобулина (гипериммунной сыворотки) необходимо осуществлять в отдельных помещениях.

Тестирование пула плазмы (сыворотки)

34. Пул цельной плазмы (сыворотки) крови животных-продуцентов или пул плазмы (сыворотки) крови, прошедший стадию абсорбции (при наличии в технологии производства), должен быть подвергнут тестированию на отсутствие вирусной контаминации. Пулом сыворотки является продукт, полученный на наиболее ранней

стадии производства, на которой объединяют сыворотку, полученную от всех животных.

35. Отсутствие в пуле специфических и посторонних вирусов должно быть подтверждено подходящими методами *in vitro* или, если целесообразно, методами *in vivo* (исследования на отсутствие вирусов, путем инокуляции культур клеток, способных определить широкий спектр вирусов).

36. Программа тестирования на маркеры вирусных инфекций должна быть составлена конкретно для процесса производства каждого лекарственного препарата с учетом рисков наличия вирусов у животных-продуцентов и эпидемиологической обстановки в регионе сбора сыворотки (плазмы).

37. При использовании крови человека для абсорбции нецелевых антител и (или) иммунизации животных, следует подтвердить отсутствие вирусов человека: по меньшей мере гепатита В, С и ВИЧ-1, ВИЧ-2. В случае обнаружения вирусной контаминации пула сыворотки (плазмы) следует представить доказательства ее устранения путем элиминации или инактивации в процессе производства.

Очистка

38. Серия промежуточного продукта, предназначенная для дальнейшей обработки, должна быть четко идентифицирована. Методы, используемые для очистки серий промежуточного продукта, их внутрипроизводственный контроль, включая допустимые пределы значений показателей, должны быть описаны в спецификациях, обоснованы и валидированы. Необходимо представить доказательства

отсутствия негативного влияния процедур очистки на сохранность иммунобиологических свойств иммуноглобулина (сыворотки).

39. Следует представить технологическую схему и подробное описание производственного процесса. Любые дополнительные стадии процесса производства следует валидировать. Критерии повторной обработки любых промежуточных продуктов или готового нефасованного препарата должны быть четко определены, процедура для повторной обработки должна быть валидирована и обоснована. Допустимо проведение процедуры параллельной очистки нескольких промежуточных пулов плазмы (сыворотки) с указанием их количества и объема каждого из них. Необходимо предусмотреть включение стадий процесса, предупреждающих агрегацию белка иммуноглобулина. Должно быть регламентировано остаточное содержание веществ, используемых для процедур очистки.

40. Необходимо принять меры по предотвращению агрегации, а также необходимо провести испытания на остаточные примеси, образующиеся в ходе процедуры очистки. Методики, используемые для подтверждения чистоты препаратов иммуноглобулинов и сывороток, должны предусматривать использование широкого спектра аналитических методов, включая физико-химические и иммунологические. Они должны включать определение контаминации белками хозяина и, при необходимости, белками человека, а также материалами, используемыми в процессе очистки. Для подтверждения чистоты белка препаратов иммуноглобулинов и сывороток используют метод электрофореза в полиакриламидном геле или другой пригодный метод.

41. Уровень контаминации белками хозяина должен быть обоснован, критерии приемлемости или отклонения для промышленной

серии лекарственного препарата установлены в спецификации. Следует проводить испытания на уровень эндотоксинов. На безопасность готового препарата иммуноглобулинов и сывороток значительное влияние оказывает эффективность включенных в производственный процесс стадий вирусной инактивации и элиминации. Если не предусмотрены иные меры, должны быть включены стадии, которые инактивируют или элиминируют потенциальные вирусные контаминанты (например, обработка методом «растворитель/детергент», пастеризация или подходящие методы фильтрации). Используемые процедуры вирусной инактивации и элиминации не должны негативно влиять на биологическую полноценность получаемых препаратов иммуноглобулинов и сывороток.

42. Хроматографические методы очистки должны сопровождаться использованием надлежащих мер, обеспечивающих отсутствие негативного влияния на качество и безопасность готового препарата компонентов колонки и каких-либо дополнительных потенциальных контаминантов, образующихся при применении хроматографических методов. Должны быть в наличии данные по установлению характеристик материала колонки или материала, используемого для осаждения белка, включая данные об очистке, промывке, хранении и использовании этих материалов.

43. Необходимо документировать состав и источник всех компонентов питательных сред, буферных растворов, иных продуктов и веществ и др. Сохраняющиеся после процесса очистки остаточные примеси необходимо подвергнуть испытаниям и составить на них спецификации. Также необходимо подтвердить стабильность промежуточных продуктов.

Валидация процедуры очистки

44. Должна быть изучена способность процедур очистки удалять нецелевые белки крови животных, вещества, используемые для очистки, вирусы и другие контаминанты. Необходимо подтвердить воспроизводимость процесса очистки в отношении его способности удалять специфические контаминанты.

45. В соответствии с требованиями главы 4 настоящих Правил необходимо провести специальные исследования по оценке способности процесса производства инактивировать или удалять вирусы. Если для иммунизации и абсорбции использовались материалы, полученные от человека, наряду с использованием видоспецифичных для животных вирусов необходимо предусмотреть в валидационных исследованиях использование вирусов, патогенных для человека.

46. При использовании для очистки хроматографических методов валидация процесса очистки должна включать обоснование условий работы хроматографической колонки (таких как емкость, режим регенерации и очистки колонки и продолжительность ее использования), а также использования любых других веществ в процессе очистки, в том числе с целью преципитации.

Консерванты

47. При производстве препаратов иммуноглобулинов и сывороток использование консервантов допускается только при наличии оснований для их применения с позиций качества и (или) безопасности препарата. Не допускается использование консервантов взамен соблюдения процедур (требований), предусмотренных Правилами производственной практики, особенно для лекарственных препаратов,

предназначенных для внутривенного введения в больших дозах. Используемый консервант должен быть выбран с учетом его эффективности в отношении потенциальных микробных контаминантов, взаимодействия с препаратами иммуноглобулинов и сывороток или материалом первичной упаковки, возможного влияния на биологические системы при проведении испытаний препаратов иммуноглобулинов и сывороток.

48. В случае замены используемого консерванта в связи с возможным развитием нежелательных реакций у реципиента или вследствие других причин необходимо провести оценку пользы и риска с учетом того, что данная замена предполагает разработку нового состава лекарственного препарата, что требует проведения дополнительных исследований по подтверждению стерильности, удельной активности, стабильности препарата и оценки их клинических последствий для данного изменения.

5. Обеспечение качества препаратов иммуноглобулинов и сывороток

5.1. Обеспечение качества готовых нефасованных препаратов иммуноглобулинов и сывороток

49. Качество всех компонентов, входящих в состав готовых препаратов иммуноглобулинов и сывороток до их розлива (фасовки), должно соответствовать требованиям спецификаций, составленных на основе соответствующих статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – на основе статей фармакопей государств-членов. Содержание действующего вещества должно быть рассчитано исходя из концентрации белка или удельной активности. Необходимо

подтвердить отсутствие в препаратах иммуноглобулинов и сывороток бактерий, грибов и других микробных контаминантов.

5.2. Оценка качества готовых препаратов иммуноглобулинов и сывороток расфасованных в потребительскую упаковку (выпускающий контроль качества)

50. В соответствии с Правилами производственной практики должна быть проведена оценка качества каждой серии готовых препаратов иммуноглобулинов и сывороток при выпуске с целью подтверждения, что она соответствует по своим свойствам и эквивалентна ранее производимым сериям лекарственного препарата и сериям лекарственного препарата, подтвердившим свою безопасность и эффективность в клинических исследованиях.

51. Испытания должны соответствовать спецификации и нормативному документу из регистрационного досье препарата крови и проводиться для оценки качества готовых препаратов иммуноглобулинов и сывороток в потребительской упаковке. Если производителем не обосновано иное, испытания, включенные в спецификации на выпуск, необходимо проводить, используя лекарственный препарат в его конечном контейнере.

5.3. Подлинность

52. Испытания, выбранные для оценки качества каждой серии препарата иммуноглобулина, должны включать подтверждение подлинности иммуноглобулина, входящего в состав препарата. Помимо физико-химических и иммунологических методов обязательно используются методы оценки биологической активности препаратов. С использованием сыворотки, специфичной в отношении белков

плазмы крови видов домашних животных, используемых для получения биологических материалов в стране производства лекарственного препарата, должно быть получено доказательство наличия в препарате иммуноглобулинов исключительно белков того вида животного-продуцента, плазма (сыворотка) которого была использована для производства препарата иммуноглобулинов. Необходимо описать типичную белковую композицию препарата иммуноглобулина и провести ее испытания на подлинность.

5.4. Чистота

53. Чистота белка иммуноглобулина зависит от способа выделения и очистки, а также стабильности процесса производства. Чистота белка иммуноглобулина в каждой полученной серии препарата иммуноглобулинов подлежит оценке, значения показателей должны соответствовать установленным пределам спецификации. Готовый препарат иммуноглобулинов должен быть стерилен и апирогенен, состав белка должен быть представлен иммуноглобулином, обладающим удельной активностью. Должны быть оценены степень агрегации или молекулярной фрагментации иммуноглобулина. Содержание белка должно быть настолько низким, насколько это возможно для обеспечения его специфической активности. Необходимо установить критерии приемлемости содержания характеристических белковых примесей или стабилизаторов, например альбумина.

5.5. Активность

54. Биологическая активность препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна быть установлена биологическими методами,

позволяющими получить информацию о функциональной активности молекулы иммуноглобулина в препарате. Большинство разработанных методов основываются на определении протективного или терапевтического эффекта препаратов иммуноглобулинов и сывороток для животных. Например, может быть определена доза, необходимая для защиты 50 % мышей в группе, зараженной установленной (обычно летальной) дозой яда змеи или токсина.

55. Предпочтительно применение методов оценки биологической активности препаратов иммуноглобулинов и сывороток без использования животных *(in vitro)*. При определении биологической активности иными методами, должна подтверждаться корреляция полученных результатов с профилактическим или терапевтическим эффектом препарата. Необходимо подтвердить присутствие в препарате антител в защитном (протективном) титре, способных связывать требуемый антиген.

5.6. Другие показатели качества препаратов иммуноглобулинов и сывороток

56. Обязательна оценка стерильности, контроль показателя pH и содержания консервантов, обладающих противомикробным действием.

VI. Стабильность

57. Необходимо провести исследования стабильности, чтобы получить данные, обосновывающие заявленный срок хранения нефасованного либо фасованного в потребительскую упаковку лекарственного препарата. Данные должны быть получены при проведении исследований в режиме реального времени в реальных условиях наблюдения. В зависимости от вида препарата дополнительно

требуется получение данных о стабильности препарата в ходе транспортировки и хранения при повышенных температурах. Если в исследованиях стабильности обнаруживается снижение активности препарата, необходимо установить показатели спецификации на конец срока годности.

7. Спецификации и референтный материал

58. Исследования, указанные в разделах III и IV настоящей главы, используются при разработке спецификации на лекарственный препарат, если это обосновано результатами, полученными в результате проверки последовательно произведенных серий лекарственного препарата и по результатам анализов серий в соответствии с требованиями, указанными в разделах V и VI настоящей главы.

59. В отсутствие международного референтного материала необходимо наработать собственный референтный материал. Его основой должна быть подходящая серия лекарственного препарата, которая подверглась клинической оценке и полностью охарактеризована с точки зрения химического состава, чистоты, активности и биологической активности. В документации на референтный материал необходимо указать критерии его создания и критерии повторного испытания, а также продления срока годности.

8. Постоянство процесса производства

60. Для подтверждения постоянства процесса производства должны быть представлены в регистрационном досье сведения о выпущенных последовательно по крайней мере трех сериях препарата иммуноглобулина или сывороток. Они должны включать в себя

сведения о готовом нефасованном материале, готовом препарате иммуноглобулина или сывороток, а также внутрипроизводственном контроле. Необходимо охарактеризовать препараты иммуноглобулинов и сывороток с использованием биологических, химических и иммунологических методов, оценить их подлинность и содержание примесей.

ПРИЛОЖЕНИЕ

к главе 21 Правил проведения
исследований биологических
лекарственных средств Евразийского
экономического союза

ПЕРЕЧЕНЬ
потенциальных вирусных контаминантов, подлежащих контролю в исходном сырье для получения препаратов иммуноглобулинов и сывороток

1. В настоящем перечне приведены виды вирусов, которые должны быть учтены при формировании устанавливаемых для каждого конкретного препарата требований к системе контроля здоровья животных, используемых в качестве доноров плазмы (сыворотки) для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток в регистрационном досье таких препаратов. При формировании системы контроля здоровья животных также должны учитываться следующие факторы:

эпидемиология инфекционных заболеваний в стране или географическом районе, где содержатся животные-продуценты;

использование ограничивающей барьерной системы, которая эффективно защищает животных от контакта с дикими животными, включая грызунов;

обеспечение надежной системы ветеринарного контроля;

тестирование животных-доноров или случайно выбранных животных перед введением их в колонию и регулярное тестирование в последующем.

2. В сертификате ветеринарного органа на сырье для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна содержаться информация о наличии (отсутствии) инфекционных болезней в стране происхождения, а также подтверждение проведения обязательного извещения о случаях инфекционных заболеваний, включая клиническую и лабораторную верификацию.

3. Держатель регистрационного удостоверения препаратов иммуноглобулинов и сывороток должен в плановом режиме проводить мониторинг эпидемиологической ситуации в стране происхождения плазмы, регистрировать случаи любых новых опасных инфекционных болезней при необходимости дополнять перечень актуальных вирусных инфекций животных.

I. Потенциальные вирусные контаминанты в сырье, получаемом от кроликов

ротавирус кроликов;

реовирус 3-го типа*;

поксвирусы: вирус оспы кроликов (RPXV)* и вирус миксоматоза (MYXV);

вирус фибромы Шоупа;

вирус геморрагической болезни кроликов (RHDV);

папилломавирусы кроликов (например, вирус папилломы Шоупа);

парвовирус кроликов (LPV);

вирус вакуолизации почек кроликов;

вирус герпеса диких кроликов;

аденовирус;

вирус энцефаломиокардита;

вирус болезни Борна*;

вирус Сендай*;

вирус парагриппа обезьян (SV5)*;

вирус пневмонии мышей (PVM).

II. Потенциальные вирусные контаминанты в сырье, получаемом от лошадей

вирусы восточного, западного и венесуэльского конского энцефалита*;

вирус энцефалита Сент-Луиса (SLEV)*;

вирус японского энцефалита B*;

вирус везикулярного стоматита (VSV)*;

вирус герпеса лошадей 1 – 4 типов*;

вирус лихорадки Западного Нила (WNFV)*;

вирус конской кори (вирус Хендра)*;

вирус болезни Борна*;

реовирус 1 – 3 типов*;

вирус конского гриппа*;

ротавирус лошадей;

папилломавирусы лошадей и быков (EqPV1 – 2 и BPV1 – 2);

вирус инфекционной анемии лошадей (EIAV);

вирус артериита лошадей;

вирус африканской чумы лошадей (орбивирус);

парвовирус лошадей.

III. Потенциальные вирусные контаминанты в сырье, получаемом от овец и коз

вирус ящура (FMDV)*;

вирус Вессельброна*;

вирус энцефаломиелита овец (LIV)*;

комплекс лихорадок долины Рифт*;

вирус клещевого энцефалита (TBEV)*;

вирус синего языка овец (BTV)*;

вирус везикулярного стоматита (VSV)*;

поксвирусы: парапоксвирус (Orf)*, вирус оспы овец*, вирус оспы коров*;

вирус парагриппа 3 типа (PIV-3)*;

вирус болезни Борна*;

реовирус 1 – 3;

респираторно-синцитиальный вирус;

ротавирус;

вирус Акабане;

вирус герпеса овец 2-го типа;

вирус герпеса коров 1, 2, 4 типов;

вирус пограничной болезни (BDV);

папилломавирус овец (коров) (OPV (BPV));

вирус вирусной диареи коров (BVDV);

ретровирусы: вирус артрита-энцефалита коз (CAEV), вирус Мэди-Висна (MVV);

вирус эпизоотического легочного аденоматоза (OPAV);

вирус лейкоза коров (BLV);

вирус эпизоотической геморрагической болезни;

вирус чумы мелких жвачных животных (Morbillivirus);

аденовирусы;

вирус болезни Найроби овец;

вирус реки Росс.

---

*Вирусы, рассматриваемые в качестве патогенных для человека.

Глава 22. Валидация иммуноанализа для обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в пулах плазмы

1. Общие положения

1. Настоящая глава разработана в целях устранения возможных ошибок при валидации аналитических методик обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в пулах плазмы при проведении экспертизы регистрационного досье лекарственных препаратов, полученных из плазмы. Держатели регистрационных удостоверений и держатели основного досье плазмы должны пересмотреть валидацию своих методов тестирования пула плазмы в соответствии с настоящей главой. Если ключевые аспекты валидации, описанные в настоящей главе, соответствуют выполненной производителем валидации, которая ранее уже получала одобрение уполномоченного органа государства-члена, дальнейшая валидация иммуноанализа не требуется. В противном случае методика оценки качества пула плазмы должна быть валидирована в соответствии с настоящей главой, о чем должно быть сообщено при обновлении документации о плазме.

2. Иммуноанализы для определения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) относятся к качественным тестам на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в плазме для фракционирования (в пуле плазмы).

3. Используемый тест должен быть тестом на предельное содержание. В соответствии с Руководством по валидации аналитических методик специфичность и предел обнаружения являются наиболее важными при валидации аналитической методики на предельное содержание. Однако существуют исключения, которые

рассматриваются в индивидуальном порядке и подтверждаются при оценке устойчивости (робастности) аналитической методики.

4. Для тестирования пула плазмы необходимо использование теста на обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), подходящего по чувствительности и специфичности.

5. В соответствии с главами 6 и 19 настоящих Правил в отчете по валидации необходимо указать чувствительность испытания.

6. Необходимо определить чувствительность теста к размеру пула плазмы во избежание ошибок при тестировании или проведении пулирования плазмы.

7. При проведении валидационных исследований иммуноанализа предпочтительно использовать стандартные образцы откалиброванные по международным стандартным образцам. Однако допускается использование иных коммерческих наборов реагентов.

8. В соответствии с Правилами производственной практики и межгосударственным стандартом ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 критичные реагенты (наборы реагентов, дополнительные контрольные образцы) должны подвергаться контролю со стороны производителя пула плазмы.

9. При валидации иммуноанализа необходимо определить как минимум следующие валидационные характеристики:

специфичность – способность однозначно выявлять поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) в присутствии других возможных компонентов;

предел обнаружения аналитической методики – минимальное количество аналита в образце, которое может быть обнаружено, но не обязательно количественно определено как точное значение. При проведении тестирования пула плазмы на поверхностный антиген

вируса гепатита В (HBsAg) предельное значение выражается в МЕ/мл со ссылкой на использованный международный стандарт;

устойчивость аналитической методики (робастность) – мера способности методики оставаться нечувствительной к небольшим, преднамеренным изменениям параметров метода, которая свидетельствует о ее надежности при нормальном выполнении данной методики.

10. Наборы реагентов, предназначенные для обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в индивидуальных донациях, должны соответствовать Общим требованиям безопасности и эффективности медицинских изделий, требованиям к их маркировке и эксплуатационной документации на них, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 г. № 27, и иметь маркировку специальным знаком обращения медицинских изделий на рынке Союза (далее соответственно – Общие требования безопасности и эффективности медицинских изделий, маркировка специальным знаком). Указанные наборы реагентов считаются валидироваными для испытания индивидуальных донаций. Использование таких наборов для испытания пулов плазмы для фракционирования является изменением предполагаемой области их применения и не считается валидированым производителем набора реагентов. В связи с этим возможность использования выбранных наборов для тестирования плазмы должна быть подтверждена соответствующей валидацией. Если для тестирования пула плазмы используются наборы реагентов без маркировки специальным знаком, в дополнение к валидации использования наборов реагентов для испытания пула плазмы должна быть доказана их эквивалентность качеству наборов для испытания индивидуальных донаций с

маркировкой специальным знаком либо – в случае их отсутствия – наборам реагентов, зарегистрированных в соответствии с законодательством государств-членов.

11. Общие требования безопасности и эффективности медицинских изделий, а также требования к их маркировке специальным знаком и эксплуатационной документации на них определяют минимальные требования к диагностической и аналитической чувствительности наборов реагентов и требуют подтверждения специфичности на широком спектре образцов плазмы крови. Однако этот подход к валидации не является обязательным для целей тестирования пула плазмы, поскольку образцы плазмы крови тех доноров, которые могут дать неправильный ответ (например, доноры с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, дающими перекрестную реакцию), как правило, исключаются правилами отбора доноров. Кроме того, неспецифические интерферирующие факторы будут разбавлены в пуле плазмы.

12. Серологическое тестирование пула плазмы не способно обнаружить все контаминированные индивидуальные донации и не исключает возможность использования ложноотрицательных индивидуальных донаций. Например, у доноров со скрытой или бессимптомной инфекцией гепатита В выявляется низкое содержание антигена, которое не может обнаруживаться после разбавления в производственном пуле плазмы. Кроме того, в общих пулах плазмы могут содержаться антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg) (преимущественно от вакцинированных лиц), которые могут приводить к образованию комплексов HBsAg/anti-HBs, что может оказывать влияние на предел обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). Таким образом, серологическое

тестирование пула плазмы должно рассматриваться не как тестирование для обеспечения вирусной безопасности, а как способ выявления нарушений Правил производственной практики.

13. В настоящей главе описываются подходы к выбору и валидации коммерческих наборов реагентов для иммуноанализа (качественный тест) с целью оценки контаминации пула плазмы поверхностным антигеном вируса гепатита В (HBsAg).

2.Выбор набора реагентов

14. Коммерческие наборы реагентов, используемые для иммуноанализа, валидируются производителем только для тестирования индивидуальных донаций. Выбор набора реагентов для тестирования пула плазмы должен основываться на высокой аналитической чувствительности набора реагентов для обеспечения необходимой чувствительности при большом разведении.

15. В большинстве случаев инструкции производителя по применению наборов реагентов пригодны для тестирования пулов плазмы. Любое изменение в инструкции по применению производителя должно быть включено в валидацию набора реагентов, предназначенного для тестирования пула плазмы.

16. Критерии оценки производителя конкретного набора реагентов могут быть адаптированы к испытанию пула плазмы в соответствии с данными валидации, относящимися к пулам плазмы, как это указано в подразделе 3.1 настоящей главы и к образцам пула плазмы согласно разделу 4 настоящей главы.

3. Валидация

3.1. Специфичность и определение критической оптической плотности ($ОП_{кр}$ (порога отсечения)) для образцов пула плазмы

17. Значение критической оптической плотности (далее – $ОП_{кр}$ (порог отсечения)) для коммерческих наборов устанавливается производителем для разграничения положительных и отрицательных результатов исследования на основе результатов тестирования индивидуальных донаций и является компромиссным с точки зрения соотношения между чувствительностью и специфичностью. Многие производители наборов реагентов также определяют «порог отсечения серой зоны», который идентифицирует образцы, дающие ответ выше фона, но ниже $ОП_{кр}$ (порога отсечения) набора реагентов. Следует повторить тестирование таких образцов как положительных.

18. На основе опыта испытания пула плазмы использование меньшего значения $ОП_{кр}$ (порога отсечения) для образцов пула плазмы следует рассматривать как учет возможного влияния неспецифических факторов индивидуальных донаций, которые проявляются за счет их разбавления при получении плазмы крови для фракционирования. Использование меньшего значения $ОП_{кр}$ (порога отсечения) увеличит аналитическую чувствительность анализов и будет способствовать выявлению единичных положительных образцов в пуле плазмы. Допускается использовать «серую зону», указываемую производителем наборов реагентов. Альтернативным образом, предел $ОП_{кр}$ (порога отсечения) может быть установлен с учетом распределения сигналов отрицательных пулов плазмы, например, как средняя величина отношения сигнала отрицательных образцов пула к порогу отсечения (определяемому как среднее $ОП_{кр}$ (порога отсечения) + 3 стандартных

отклонения), и обычно выражается как процент $ОП_{кр}$ (порога отсечения) при оценке индивидуальных донаций. Порог отсечения пула ($ОП_{кр}$ пула) не должен превышать $ОП_{кр}$ (порог отсечения) индивидуальных донаций.

19. С практической точки зрения это означает, что если серая зона используется как $ОП_{кр}$ (порог отсечения) для пулированных образцов, то же значение серой зоны должно использоваться для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в пуле плазмы исходно и при повторном тестировании (стратегия подтверждения описана в подразделе 4.5 настоящей главы).

3.2. Устойчивость (робастность) аналитической методики

20. Устойчивость (робастность) аналитической методики должна быть оценена, поскольку все методы, использующие биологические или биохимические реагенты, от серии к серии наборов характеризуются значительной вариабельностью используемых реагентов, и подвержены влиянию окружающих условий. Особое внимание должно быть уделено обращению с образцами пулов плазмы и их хранению до проведения испытания.

3.3. Внутрисерийная и межсерийная вариабельность (повторяемость и промежуточная прецизионность)

21. Качественные иммунологические анализы создают количественный сигнал, который сравнивается с $ОП_{кр}$ (порогом отсечения) на определенном этапе. Ложноотрицательные образцы, попавшие в пул плазмы, могут давать низкие аналитические сигналы из-за сильного разбавления при объединении донаций плазмы в пул. Вариабельность наборов реагентов (включая контрольные образцы)

между сериями может оказать существенное влияние на результаты и должна контролироваться, как это предусмотрено подразделами 6.21 и 6.22 части I Правил производственной практики и межгосударственным стандартом ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

22. Устойчивость (робастность) при применении конкретного набора реагентов должна быть подтверждена с использованием панели репрезентативных или стандартных отрицательных образцов пула плазмы (например, образцы пулов, для которых получены отрицательные результаты производителем и уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена, независимого положительного образца с низким содержанием поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) (например, слабоположительный контроль) и свежеприготовленного с помощью типичного пула плазмы серии разведений стандартного образца, откалиброванного в международных единицах (МЕ)).

23. В исследовании должны быть оценены:

промежуточная прецизионность (межсерийная вариабельность) в 6 независимых тестированиях (включая изменение условий окружающей среды, различное оборудование и, если применимо, использование более одной серии набора реагентов (при наличии));

повторяемость (внутрисерийная вариабельность) по меньшей мере 6 определений слабоположительного контроля (с низким содержанием поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg)) за один аналитический цикл. Внутрисерийная вариабельность может быть выражена как коэффициент вариации (CV) в процентах (или как отношение сигнала слабоположительного образца (S) к стандартному отклонению (СО) $ОП_{кр}$ (порогу отсечения) конкретного используемого набора (S/CO)).

3.4. Влияние подготовки образцов (пробоподготовки)

24. Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) может не обнаруживаться (маскироваться) из-за образования комплекса с антителами к нему, присутствующими в любом пуле плазмы (преимущественно от вакцинированных доноров). Образование комплекса зависит от времени, температуры и концентрации антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg). Формирование иммунных комплексов в объединенной плазме при температуре фракционирования представляет собой медленный процесс (приблизительно за 3 – 4 дня происходит 50 % потери сигнала), поэтому во избежание ложноотрицательных результатов следует минимизировать время от момента взятия проб до момента их замораживания, а также от момента размораживания до начала испытания. По этой же причине для повторного испытания (подтверждения) следует использовать образцы, размороженные непосредственно перед проведением анализа.

3.5. Предел обнаружения аналитической методики

25. Определение предела обнаружения аналитической методики с использованием значений $ОП_{кр}$ (порога отсечения) пула плазмы должно проходить с использованием стандартного образца, откалиброванного в международных единицах, и разбавленного пулом плазмы, не содержащим антитела к поверхностному антигену вируса гепатата В (HBsAg) (например, индивидуальные донации или пул из 10 индивидуальных донаций). Такой подход позволит обеспечить предел обнаружения значительно ниже тех минимальных требований, которые установлены общими спецификациями на аналитическую методику.

26. Влияние матрицы, содержащей антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg), может быть оценено при сравнении результатов титрования положительного образца, с использованием для разведения матрицы, содержащей и не содержащей антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg). По возможности необходимо смоделировать условия наихудшего сценария для промежутка времени от момента смешивания донаций для получения типичного пула плазмы до момента отбора проб пула плазмы, а также в отношении зависимости от влияния концентрации антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg), температуры и процедуры разведения.

4. Обеспечение качества пулов плазмы крови

4.1. Стандартные операционные процедуры тестирования пулов плазмы

27. Процедуры тестирования должны быть подробно изложены в стандартной операционной процедуре (СОП), которая включает в себя как минимум следующие операции:

условия хранения и отбора образцов;

подготовка образцов (например, цикл «замораживание/размораживание», смешивание, разведение);

описание используемого оборудования и наборов реагентов;

условия инкубации (включая допустимые пределы по времени и температуре согласно инструкции по применению или спецификации производителя наборов реагентов);

подробная формула расчета и интерпретация результатов;

критерии валидности (приемлемости) результатов для отдельного анализа;

условия проведения повторного тестирования;

ссылка на подтверждающие процедуры (если применимо).

4.2. Контрольные образцы набора реагентов

28. В каждый анализ необходимо включать контрольные образцы производителя лекарственного препарата крови для обеспечения и подтверждения правильности работы набора реагентов в соответствии с инструкцией по применению. Критерии валидности результатов в случае изменения условий испытания должны быть точно определены и задокументированы.

4.3. Независимый (внутрилабораторный) контроль наборов реагентов

29. Положительный контроль во многих коммерческих наборах реагентов характеризуется высокой концентрацией аналита, что не позволяет сделать заключение при низкой концентрации антигена в контаминированных образцах. Кроме того, как и для всех биологических реагентов, активность этих контрольных образцов варьирует между сериями. В связи с этим для мониторинга результатов следует включать в каждое тестирование независимый положительный контроль с низким содержанием поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) (соответствующий диапазону анализа, например в 2 – 3 раза превышающий $ОП_{кр}$ (порог отсечения) единичной донации).

30. Кроме того, каждая серия наборов реагентов должна быть подвергнута процедуре входного контроля на соответствие показателей качества в отношении чувствительности и специфичности с использованием стандартных панелей и стандартных образцов, для которых установлена прослеживаемость по отношению к

соответствующим международным стандартным образцам (стандартные образцы, аттестованные с использованием международных стандартных образцов). В случае отсутствия международных стандартных образцов допускается использование фармакопейных стандартных образцов, а при их отсутствии – стандартных образцов предприятия, аттестованных в установленном порядке.

4.4. Проверка (подтверждение) квалификации лаборатории, выполняющей процедуры валидации иммуноанализа

31. Регулярное участие лаборатории в программах внешнего контроля качества (межлабораторных сличительных испытаниях) является обязательным с целью подтверждения профессиональной компетентности лаборатории, которое включает в себя тестирование образцов с низкой реакционной способностью для оценки аналитической чувствительности наборов.

4.5. Стратегия подтверждения результатов

32. Производителю плазмы необходимо располагать валидированной стратегией подтверждения первичных положительных результатов. Пул плазмы может считаться отрицательным по содержанию поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), если аликвота первоначально активного образца дает отрицательный результат при повторном испытании в двойной повторности. Образец следует считать положительным, если не доказано обратное при использовании для повторного испытания валидированного серологического метода с антителами, отличающимися от антител при первичном тестировании (альтернативное испытание, нейтрализация в присутствии нейтрализующего агента).

33. Для подтверждения присутствия поверхностного антигена вируса гепатита B (HBsAg) в тесте нейтрализации необходимо всегда использовать исходные реактивные (положительные) образцы. Тест нейтрализации должен быть валидирован для образцов пула плазмы, учитывая, что эффект нейтрализации антител уже присутствует в пуле (самонейтрализация) в сравнении с нейтрализованным образцом (инкубированным с добавлением дополнительных антител к поверхностному антигену вируса гепатита B (HBsAg)).

34. Поверхностный антиген вируса гепатита B (HBsAg) может присутствовать у доноров с низким или неопределяемым содержанием нуклеиновый кислоты в плазме крови, поэтому технику амплификации нуклеиновых кислот (NAT) не следует рассматривать как подтверждающий тест, поскольку отрицательный результат полимеразной цепной реакции не может опровергнуть положительный результат, полученный в результате проведения серологического исследования. С другой стороны, положительные результаты полимеразной цепной реакции могут подтверждать серологическое обнаружение контаминации.

Глава 23. Валидация иммуноанализа для обнаружения антител к вирусу иммунодефицита человека (антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2) в пулах плазмы

1. Общие положения

1. Настоящая глава разработана в целях устранения возможных ошибок при валидации аналитических методик обнаружения антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в пулах плазмы при проведении экспертизы регистрационных досье препаратов крови. Держатели регистрационных удостоверений и держатели основного досье плазмы должны

пересмотреть валидацию своих методов тестирования пула плазмы в соответствии с настоящей главой. Если ключевые аспекты валидации, описанные в настоящей главе, соответствуют выполненной производителем валидации, которая ранее уже получала оценку уполномоченными органами, дальнейшая валидация иммуноанализа не требуется. В противном случае методика оценки качества пула плазмы должна быть валидирована в соответствии с настоящей главой, о чем должно быть сообщено при обновлении документации о плазме.

2. Методы иммуноанализа для определения антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 являются качественными тестами на наличие антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в пуле плазме для фракционирования. Общие требования к валидации изложены в Руководстве по валидации аналитических методик и Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеях государств-членов.

3. Используемый тест должен быть тестом на предельное содержание. В соответствии с Руководством по валидации аналитических методик специфичность и предел обнаружения являются наиболее важными при валидации аналитической методики на предельное содержание. Однако существуют исключения, которые рассматриваются в индивидуальном порядке и подтверждаются при оценке устойчивости (робастности) аналитической методики.

4. Для тестирования пула плазмы требуется использование теста на антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, подходящего по чувствительности и специфичности.

5. В соответствии с главами 6 и 19 настоящих Правил необходимо указать чувствительность испытания.

6. Необходимо определить чувствительность теста в отношении размера пула плазмы с целью предупреждения ошибок при тестировании или пулировании плазмы.

7. Необходимо использование международных стандартных (референс) материалов. Допускается использование коммерческих наборов реагентов.

8. В соответствии с Правилами производственной практики и межгосударственным стандартом ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 критичные реагенты (наборы реагентов) должны контролироваться со стороны производителя пула плазмы.

9. При валидации иммуноанализа необходимо определить как минимум следующие валидационные характеристики:

специфичность – способность однозначно выявлять антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 при наличии других компонентов;

предел обнаружения аналитической методики – минимальное количество аналита в образце, которое может быть обнаружено, но не обязательно количественно определено как точное значение. При проведении тестирования пула плазмы на антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 предел обнаружения выражается как конечное разведение хорошо охарактеризованного положительного образца;

устойчивость аналитической методики (робастность), которая является мерой ее способности оставаться нечувствительной к небольшим, преднамеренным изменениям параметров метода и свидетельствует о ее надежности при нормальном выполнении данной методики.

10. Наборы реагентов, предназначенные для обнаружения антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в индивидуальных донациях, должны соответствовать Общим требованиям безопасности и эффективности медицинских

изделий и иметь маркировку специальным знаком. Указанные наборы реагентов валидированы для тестирования индивидуальных донаций. Использование таких наборов для проведения тестирования пулов плазмы является изменением предполагаемой области их применения и не считается валидированым производителем набора реагентов. В связи с этим возможность использования выбранных наборов для тестирования плазмы крови должна быть подтверждена соответствующей валидацией. Если для тестирования пула плазмы используются наборы реагентов без маркировки специальным знаком, в дополнение к валидации использования наборов реагентов для испытания пула плазмы должна быть доказана их эквивалентность качеству наборов для тестирования индивидуальных донаций с маркировкой специальным знаком, либо при их отсутствии – набором реагентов, зарегистрированных в соответствии с законодательством государств-членов.

11. Общие требования безопасности и эффективности медицинских изделий, а также требования к их маркировке специальным знаком и эксплуатационной документации на них определяют минимальные требования к чувствительности наборов реагентов и требуют, чтобы специфичность была подтверждена на широком спектре образцов плазмы крови пациентов. Однако этот подход к валидации не является обязательным для целей тестирования пула плазмы, так как образцы плазмы доноров, которые могут дать неправильный ответ (например, доноры с аутоиммунными заболеваниями или инфекционными заболеваниями, дающими перекрестную реакцию), как правило, исключаются правилами отбора доноров. Кроме того, неспецифические интерферирующие факторы будут разбавлены в пуле плазмы.

12. Серологическое исследование пула плазмы не способно обнаружить все контаминации индивидуальными серопозитивными донациями, не обнаруженными в рамках индивидуального скрининга. Антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 не являются одним определенным аналитом, их можно охарактеризовать как суммарную реактивность индивидуального гуморального иммунного ответа на вирус, обладающий высокой генетической вариабельностью. В частности, образцы, получаемые на ранних стадиях инфекции, содержат низкоаффинные антитела с низкой кинетикой разведения. Таким образом, серологическое исследование пула плазмы должно рассматриваться не как тестирование для обеспечения вирусной безопасности, а как способ выявления нарушений Правил производственной практики.

13. В настоящей главе описываются подходы к выбору и валидации коммерческих наборов реагентов для иммуноанализа (качественный тест) с целью оценки контаминации пула плазмы антителами к ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

2. Выбор набора реагентов

14. Коммерческие наборы реагентов, используемые для анализа, валидируются производителем только для тестирования индивидуальных донаций. Выбор набора реагентов для испытания пула плазмы должен основываться на высокой аналитической чувствительности набора реагентов для обеспечения необходимой чувствительности при большом разведении. В качестве предварительного критерия отбора необходимо сравнить относительные титры конечного разведения хорошо охарактеризованного образца (например, коммерческий рабочий стандарт).

15. В большинстве случаев инструкции производителя по применению наборов реагентов пригодны для тестирования пулов плазмы.

16. Любое изменение в инструкции по применению наборов реагентов должно быть включено в валидацию набора реагентов, предназначенного для испытания пула плазмы.

17. Критерии оценки производителя конкретного набора реагентов могут быть адаптированы к испытанию пула плазмы в соответствии с данными валидации, относящимися к пулам плазмы как это указано в подразделе 3.1 настоящей главы для образцов пула плазмы и разделе 4 настоящей главы.

3. Валидация

3.1. Специфичность и определение критической оптической плотности ($ОП_{кр}$ (порога отсечения)) для образцов пула плазмы

18. Значение критической оптической плотности (далее – $ОП_{кр}$ (порог отсечения)) для коммерческих наборов устанавливается производителем для разделения положительных и отрицательных результатов исследования на основе результатов испытания индивидуальных донаций и является компромиссным с точки зрения соотношения между чувствительностью и специфичностью. Многие производители наборов реагентов также определяют «порог отсечения серой зоны», который идентифицирует образцы, дающие ответ выше фона, но ниже $ОП_{кр}$ (порога отсечения) набора реагентов. Следует повторить тестирование таких образцов как положительных.

19. На основе опыта тестирования пула плазмы использование меньшего значения $ОП_{кр}$ (порога отсечения) для образцов пула плазмы

следует рассматривать как учет возможного влияния неспецифических факторов индивидуальных донаций, которые проявляются за счет их разбавления при получении плазмы крови для фракционирования. Использование меньшего значения $ОП_{кр}$ (порога отсечения) увеличит аналитическую чувствительность анализов и будет способствовать выявлению единичных положительных образцов в пуле плазмы. Допускается использовать «серую зону», указываемую производителем наборов реагентов. Альтернативным образом, предел $ОП_{кр}$ (порога отсечения) может быть установлен с учетом распределения сигналов отрицательных пулов плазмы, например, как средняя величина отношения сигнала отрицательных образцов пула к порогу отсечения (определяемому как среднее $ОП_{кр}$ + 3 стандартных отклонения), и обычно выражается как процент $ОП_{кр}$ (порога отсечения) индивидуальных донаций. Порог отсечения пула плазмы ($ОП_{кр}$ пула) не должен превышать $ОП_{кр}$ (порога отсечения) индивидуальных донаций.

20. С практической точки зрения это обозначает, что если серая зона используется как $ОП_{кр}$ (порог отсечения) для пулированных образцов, то же значение серой зоны должно использоваться для выявления антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в пуле плазмы исходно и при повторном тестировании (стратегия подтверждения описана в подразделе 4.5 настоящей главы).

3.2. Устойчивость (робастность) аналитической методики

21. Устойчивость (робастность) аналитической методики должна быть подтверждена, поскольку все методы, использующие биологические или биохимические реагенты, от серии к серии наборов характеризуются значительной вариабельностью используемых реагентов, и подвержены влиянию окружающих условий.

2.3. Внутрисерийная и межсерийная вариабельность (повторяемость и в промежуточная прецизионность)

22. Качественные иммунологические анализы создают количественный сигнал, который сравнивается с $ОП_{крит}$ (порогом отсечения), установленном на определенном этапе. Положительные образцы при получении пула плазмы могут давать низкие аналитические сигналы из-за сильного разбавления при объединении донаций плазмы в пул. Вариабельность набора реагентов (включая контрольные образцы) между сериями может оказать существенное влияние на результаты и должна контролироваться, как это предусмотрено подразделами 6.21 и 6.22 части I Правил производственной практики и межгосударственным стандартом ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

23. Устойчивость (робастность) при применении конкретного набора реагентов должна быть подтверждена использованием панели репрезентативных (стандартных) отрицательных образцов пула плазмы (например, образцы пулов плазмы, для которых получены отрицательные результаты производителем и уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена), независимого положительного образца с низким содержанием антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (например, слабоположительный контроль, описанный в пункте 30 настоящей главы).

24. В исследовании должны быть оценены:

промежуточная прецизионность (межсерийная вариабельность) в 6 независимых тестированиях (включая изменение условий окружающей среды, различное оборудование, и если применимо использование более одной серии набора реагентов (при наличии));

повторяемость (внутрисерийная вариабельность) по меньшей мере 6 определений слабоположительного контроля (с низким содержанием антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2) за один аналитический цикл. Внутрисерийная вариабельность может быть выражена как коэффициент вариации (CV) в процентах (или как отношение сигнала слабоположительного образца (S) к стандартному отклонению (CO) $ОП_{кр}$ (порогу отсечения) конкретного используемого набора (S/CO)).

3.4. Предел обнаружения

25. Поскольку не существует международного стандартного образца антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и поскольку эти антитела не являются определенным аналитом (веществом), предел обнаружения (разведение в пределах чувствительности) должен быть установлен производителем плазмы с помощью панели положительных образцов, отражающих разные субтипы и группы антител, с учетом эпидемиологической ситуации в соответствующем регионе, где была получена плазма крови. Подтвержденные положительные образцы, полученные в ходе проведения обычного донорского скрининга, могут рассматриваться как репрезентативные образцы без дальнейшей характеристики, если образцы в панели представляют основные генотипы.

26. Для облегчения сопоставимости данных по пределу обнаружения независимый референсный материал антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, как только станет доступным, должен быть включен в панель.

27. Панель представляет собой серийные разведения положительных образцов в пулах плазмы, отрицательных по антителам к ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Минимальное и максимальное возможное число донаций в типичном пуле плазмы должно учитываться при

приготовлении серии разведений для моделирования условий наилучшего и наихудшего сценариев. Результаты выражаются как титр конечного разведения.

4. Обеспечение качества пулов плазмы

4.1. Стандартные операционные процедуры) для испытания пулов плазмы

28. Процедуры испытания должны быть подробно изложены в стандартной операционной процедуре (СОП), которая включает в себя как минимум следующие операции:

условия хранения и отбора образцов;

подготовка образцов (например, цикл «замораживание/размораживание», смешивание, разведение);

описание используемого оборудования и наборов реагентов;

условия инкубации (включая допустимые пределы по времени и температуре согласно инструкции по применению или спецификации производителя наборов реагентов);

подробная формула расчета и интерпретацию результатов;

критерии валидности (приемлемости) результатов для отдельного анализа;

условия проведения повторного тестирования;

ссылка на подтверждающие процедуры (если применимо).

4.2. Контрольные образцы набора реагентов

29. Каждый анализ должен сопровождаться обязательным включением контрольных образцов производителя препарата крови для обеспечения и подтверждения правильной работы набора реагентов в соответствии с инструкцией по их применению. Критерии валидности

результатов в случае изменения условий тестирования должны быть точно определены и задокументированы.

4.3. Независимый (внутрилабораторный) контроль наборов реагентов

30. Положительный контроль во многих коммерческих наборах реагентов характеризуется высокой концентрацией аналита, что не позволяет дать оценку при низкой концентрации антител в образцах контаминированных пулов плазмы. Кроме того, как и для всех биологических реагентов, активность этих контрольных образцов варьирует между сериями наборов. В связи с этим для мониторинга результатов необходимо включать в каждое тестирование независимый положительный контроль с низким содержанием антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (соответствующий диапазону анализа, например, в 2 – 3 раза превышающий $ОП_{кр}$ (порог отсечения) единичной донации).

31. Кроме того, каждая серия наборов реагентов должна быть подвергнута процедуре входного контроля на соответствие показателей качества в отношении чувствительности и специфичности с использованием стандартных панелей и стандартных образцов, для которых установлена прослеживаемость по отношению к соответствующим международным стандартным образцам (стандартные образцы, аттестованные с использованием международных стандартных образцов).

4.4. Проверка (подтверждение) квалификации лаборатории, выполняющей процедуры валидации иммуноанализа

32. Регулярное участие лаборатории в программах внешнего контроля качества (межлабораторных сличительных испытаниях)

является обязательным с целью подтверждения профессиональной компетентности лаборатории, которое включает в себя тестирование образцов с низкой реакционной способностью для оценки аналитической чувствительности наборов.

5. Стратегия подтверждения результатов тестирования

33. Производителю плазмы необходимо располагать валидированной стратегией подтверждения первичных положительных результатов. Пул плазмы может считаться отрицательным по антител к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, если первоначально активный образец дает отрицательный результат при повторном тестировании в двойной повторности. Образец следует считать положительными, если не доказано обратного при использовании для повторного тестирования валидированного серологического метода с антигенами, отличающимися от антигенов при первичном тестировании.

34. Все повторные положительные реакции должны быть подтверждены альтернативным методом. Если в качестве подтверждающего теста используется иммуноблот, необходимо тщательно формулировать критерии интерпретации, так как высокоспецифичные (или ENV) полосы трудно обнаружить при высоких разведениях, и в пулах образцов возможно выявление неспецифичных полос в области 24 и 40 кДа. Поэтому положительные результаты иммуноблота можно использовать для подтверждения первоначально положительного результата. При получении отрицательного результата иммуноблота его происхождение (причины) необходимо проанализировать и данные об этом представить в основном досье плазмы.

35. Поскольку антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 могут присутствовать у доноров с низким или неопределяемым содержанием нуклеиновый кислоты в плазме, технику амплификации нуклеиновых кислот (полимеразную цепную реакцию) не следует рассматривать как подтверждающий тест, поскольку отрицательный результат полимеразной цепной реакции не может опровергнуть положительный серологический результат. С другой стороны, положительные результаты полимеразной цепной реакции могут подтверждать серологическое обнаружение контаминации.».

ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ