ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
КОЛЛЕГИЯ

Р А С П О Р Я Ж Е Н И Е

«23» июня 2026 г. **№ 97** г. Москва

О проекте решения Совета Евразийской экономической комиссии «О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»

1. Одобрить проект решения Совета Евразийской экономической комиссии «О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (прилагается) и представить его для рассмотрения Советом Евразийской экономической комиссии.

2. Настоящее распоряжение вступает в силу с даты его опубликования на официальном сайте Евразийского экономического союза.

Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии Б. Сагинтаев

ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
СОВЕТ

Р Е Ш Е Н И Е

« » 20 г. № г.

О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

В соответствии со статьями 30 и 56 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 14 Протокола о применении санитарных, ветеринарно-санитарных и карантинных фитосанитарных мер, экстренных фитосанитарных мер (приложение № 12 к указанному Договору), статьей 9 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктами 57 и 82 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, Совет Евразийской экономической комиссии **решил:**

1. Внести в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77, изменения согласно приложению.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 30 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	**Н. Петкевич**	**С. Жумангарин**	**Д. Амангельдиев**	**А. Оверчук**

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

И З М Е Н Е Н И Я,
вносимые в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

1. В разделе «Введение»:

а) в абзаце четвертом:

в предложении первом цифру «3» заменить цифрой «4»;

дополнить предложением следующего содержания: «Часть IV содержит требования к производству высокотехнологичных лекарственных препаратов.»;

б) после абзаца восьмого дополнить абзацем следующего содержания:

«Цель части IV – разъяснить требования уполномоченных органов государств-членов, связанные с правилами надлежащего производства высокотехнологичных лекарственных препаратов.».

2. В абзаце втором подпункта «i» пункта 4.20 главы 4 части I слова «об отклонениях (отступлениях) от» заменить словами «о результатах, выходящих за пределы».

3. В главе 6 части I:

а) в подпункте «iv» пункта 6.7 слова «имеющих отклонения от спецификаций и выходящих за пределы тенденций (трендов)» заменить словами «выходящих за пределы спецификаций и (или) тенденций (трендов)»;

б) в предложении втором пункта 6.9 слова «данные с отклонениями от требований спецификации, выходящие за пределы» заменить словами «результаты, выходящие за пределы спецификации и (или)».

4. В дополнении № 2 к указанным Правилам:

а) в абзаце девятом пункта II.1 слова «не соответствующих» заменить словами «выходящих за пределы»;

б) в абзаце втором пункта II.7 слова «не соответствующих спецификациям» заменить словами «выходящих за пределы спецификаций,».

5. В приложении № 2 к указанным Правилам:

а) абзац седьмой изложить в следующей редакции:

«b) вид продукции: настоящее приложение является руководящим документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов и не распространяется на высокотехнологичные лекарственные препараты, требования к производству которых установлены частью IV Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.»;

б) в предложении первом абзаца четвертого пункта 70 слово «границы» заменить словом «пределы».

6. В приложении № 5 к указанным Правилам после абзаца первого дополнить абзацем следующего содержания:

«Настоящее приложение является руководящим документом для всего спектра иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств и не распространяется на высокотехнологичные лекарственные препараты, требования к производству которых установлены частью IV Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.».

7. В пункте 4.5 приложения № 16 к указанным Правилам слово «рамки» заменить словом «пределы».

8. Дополнить частью IV следующего содержания:

«Часть IV.
Требования к производству
высокотехнологичных лекарственных препаратов

1. Общие положения

1.1. Сфера применения

1.10. Соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP) обязательно для всех высокотехнологичных лекарственных препаратов, зарегистрированных в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы) и Правилами регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1. Производство исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов также должно соответствовать требованиям настоящих Правил. Высокотехнологичные лекарственные препараты (ВТЛП), применение которых допускается в соответствии с пунктом 5.1 Правил регистрации и экспертизы и Правилами регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, должны производиться в соответствии со стандартами качества, эквивалентными производству зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов.

1.11. Регулирование производства и обращения высокотехнологичных лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с настоящими Правилами и актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств.

1.12. Настоящая часть определяет требования по надлежащей производственной практике к производству зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов и высокотехнологичных лекарственных препаратов, используемых для клинического исследования. Положения настоящей части не применяются к лекарственным препаратам, не относящимся к высокотехнологичным лекарственным препаратам. Положения частей I и II и приложений к настоящим Правилам не применяются к высокотехнологичным лекарственным препаратам, если эти части и приложения специально не упоминаются в настоящей части Правил.

1.13. В настоящей части под понятием «высокотехнологичные лекарственные препараты» понимают как зарегистрированные высокотехнологичные лекарственные препараты, так и высокотехнологичные лекарственные препараты, испытываемые или используемые в качестве референтных лекарственных препаратов в клиническом исследовании (исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты). Если определенные положения настоящей части применяются только для зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, используется понятие «зарегистрированные высокотехнологичные лекарственные препараты». Если определенные положения настоящей части применяются только для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов,

используется понятие «исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты».

1.14. Ни одно из положений настоящей части (включая риск-ориентированный подход) не допускается рассматривать в качестве основания для несоблюдения требований к подготовке регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Возможны несущественные поправки в процедуры и сведения, указанные в досье исследуемого лекарственного препарата, без предварительного согласования уполномоченных органов государств-членов. В настоящей части понятие «досье на клиническое исследование» включает в себя также несущественные поправки, внесенные в досье исследуемого лекарственного препарата.

1.15. Положения настоящей части не направлены на введение какого-либо ограничения на разработку новых концепций или новых технологий. Хотя настоящий документ описывает стандартные требования, производители высокотехнологичных лекарственных препаратов (далее – производитель) вправе использовать альтернативные подходы, если доказано, что альтернативный подход способен достигнуть той же цели. Любое вводимое усовершенствование должно быть совместимо с необходимостью обеспечения качества, безопасности, эффективности лекарственного препарата и обеспечения его прослеживаемости. Дополнительно следует подчеркнуть, что необходимо соблюдать требования к подготовке регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

Роль держателя регистрационного удостоверения или спонсора клинического исследования

1.16. Для соблюдения производителем требований правил надлежащей производственной практики необходимо взаимодействие между производителем и держателем регистрационного удостоверения (или в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов – между производителем и спонсором клинического исследования (далее – спонсор)).

1.17. Производитель должен соблюдать спецификации и инструкции, предоставленные держателем регистрационного удостоверения или спонсором. Обязанностью держателя регистрационного удостоверения или спонсора является обеспечение соответствия спецификациям и инструкций, переданных производителю, требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Об изменениях в них необходимо уведомлять производителя незамедлительно.

1.18. Важно, чтобы держатели регистрационных удостоверений или спонсоры оперативно сообщали производителю любую информацию, относящуюся к процессу производства, а также любую информацию, которая может оказать влияние на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата (например, историю клеточной линии). Передаваемая держателем регистрационного удостоверения или спонсором информация должна быть исчерпывающей.

1.19. В свою очередь производители должны информировать держателя регистрационного удостоверения или спонсора о любой информации, которая имеет отношение к производственной

деятельности и которая значима для качества, безопасности или эффективности лекарственного препарата.

1.20. Обязанности держателя регистрационного удостоверения (спонсора) и производителя, а также их взаимоотношения должны быть оформлены письменно. В отношении исследуемых лекарственных препаратов соглашение между спонсором и производителем должно отдельно предусматривать обмен отчетами об инспекциях и информацией по вопросам качества.

1.2. Общие принципы

1.21. Качество играет существенную роль в профиле безопасности и эффективности высокотехнологичных лекарственных препаратов. Производитель несет ответственность за принятие соответствующих мер для обеспечения качества лекарственного препарата (фармацевтическая система качества).

Фармацевтическая система качества

1.22. Фармацевтическая система качества – совокупность мер, принимаемых с целью обеспечения того, чтобы лекарственные препараты обладали качеством, необходимым для их целевого назначения.

1.23. При разработке фармацевтической системы качества необходимо принимать во внимание размер компании и сложность деятельности. Высшее руководство должно активно участвовать в обеспечении эффективности фармацевтической системы качества. Хотя некоторые аспекты могут охватывать всю компанию, эффективность фармацевтической системы качества, как правило, подтверждается на уровне производственной площадки.

1.24. Соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества. В частности, с помощью фармацевтической системы качества необходимо обеспечить следующее:

(i) персонал в достаточной степени подготовлен и его обязанности четко распределены;

(ii) помещения и оборудование соответствуют целевому назначению и осуществляется их надлежащее техническое обслуживание;

(iii) имеется полноценная система документации, обеспечивающая установление соответствующих спецификаций на материалы, промежуточные продукты, нефасованные продукты и готовый лекарственный препарат, четкое понимание процесса производства и ведение соответствующих записей;

(iv) производственный процесс соответствует требованиям для обеспечения стабильного производства (соответствующей стадии разработки), качества лекарственного препарата и его соответствия применимым спецификациям;

(v) имеется система контроля качества, функционально независимая от производства;

(vi) предусмотрены меры для предварительной оценки планируемых изменений и их одобрения перед внедрением, с учетом регуляторных требований (процедуры внесения изменений в регистрационное досье зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов или процедуры одобрения существенной модификации клинического исследования в отношении исследуемых

высокотехнологичных лекарственных препаратов), и для оценки внедренных изменений;

(vii) дефекты качества и отклонения от технологического процесса выявляются максимально быстро, причины расследуются и принимаются соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия;

(viii) внедрены системы для обеспечения прослеживаемости высокотехнологичных лекарственных препаратов, а также их исходных материалов и критического исходного сырья.

1.25. Необходимо проводить непрерывную оценку эффективности системы обеспечения качества. Для значений параметров, которые определены как показатель качества или являются критичными, необходимо проводить сравнительный анализ и проверку тенденций изменения значений параметров, чтобы убедиться, что они согласуются друг с другом. Производитель обязан проводить самоинспекции в рамках фармацевтической системы качества, чтобы вести мониторинг ее внедрения и соблюдения надлежащей производственной практики и предлагать любые необходимые корректирующие мероприятия и (или) предупреждающие действия. Необходимо вести записи о таких самоинспекциях и любых принятых впоследствии корректирующих действиях.

1.26. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов обзоры качества необходимо проводить ежегодно для проверки достаточности и устойчивости существующих процессов, а также для выявления любых тенденций и определения возможностей для улучшения лекарственного препарата и (или) процесса. Объем обзоров качества необходимо определять с учетом объема производимых лекарственных препаратов и наличия изменений,

внесенных в производственный процесс (то есть обзор качества должен быть более детальным, если произведено большое количество серий или большое количество лекарственного препарата, чем в случае небольшого количества серий или небольшого количества лекарственного препарата, также обзор качества должен также быть более детальным, если в течение рассматриваемого года вносились изменения в производственный процесс, чем в случае если такие изменения не вносились). Обзоры качества допускается группировать по виду лекарственного препарата, если это научно обосновано.

1.27. Производитель и держатель регистрационного удостоверения (если это другое юридическое лицо) должны оценивать результаты обзора и определять необходимость корректирующих и (или) предупреждающих действий.

2. Риск-ориентированный подход

2.1. Введение

2.10. Высокотехнологичные лекарственные препараты – это сложные лекарственные препараты и риски могут отличаться в зависимости от вида лекарственного препарата, природы или характеристик исходных материалов и уровня сложности производственного процесса. Готовый лекарственный препарат также может обладать некоторой степенью вариабельности в связи с использованием биологических материалов и (или) стадий сложных манипуляций (например, культивирования клеток, манипуляций, изменяющих функцию клеток, и др.). Кроме того, производство и испытания аутологичных высокотехнологичных лекарственных препаратов (и аллогенных препаратов в случае сценария совместимого

донора) представляют специфические сложности и стратегии, используемые для обеспечения высокого уровня качества, необходимо совершенствовать с учетом ограничений производственного процесса, небольших размеров серий и характерной вариабельности исходного материала.

2.11. Высокотехнологичные лекарственные препараты занимают передовые позиции в области научной инновации, а сама область претерпевает быстрые технологические изменения, которые также влияют на производственные процессы. Например, появляются новые производственные модели для решения специфических проблем, присущих высокотехнологичным лекарственным препаратам (например, децентрализованное производство в отношении аутологичных препаратов). Дополнительно высокотехнологичные лекарственные препараты также могут разрабатываться в условиях научно-исследовательского учреждения или в условиях стационара, системы качества которых отличаются от условий, которые обычно требуются для производства лекарственных препаратов в стандартном режиме.

2.12. При установлении требований надлежащей производственной практики, применимых к высокотехнологичным лекарственным препаратам, необходимо признавать определенную степень гибкости, чтобы производитель мог предпринять меры, которые были бы наиболее подходящими с учетом специфических характеристик производственного процесса и лекарственного препарата. Это особенно важно для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, в особенности на ранних фазах клинических исследований (фаза I и фаза I/II) вследствие неполных знаний о лекарственном препарате (например, активности), а также эволюции рутинных операций

(в целях внесения поправок (корректировок) в производственный процесс с учетом увеличения знаний о лекарственном препарате).

2.2. Применение производителями риск-ориентированного подхода

2.13. Риск-ориентированный подход применим ко всем видам высокотехнологичных лекарственных препаратов. Он применяется в равной мере ко всем видам параметров этих лекарственных препаратов. Показатели качества, безопасности и эффективности высокотехнологичных лекарственных препаратов и соблюдение требований надлежащей производственной практики необходимо обеспечивать для всех высокотехнологичных лекарственных препаратов независимо от того, разрабатываются ли они в лечебно-профилактических учреждениях, в научных целях или производятся в виде промышленных серий.

2.14. Производитель отвечает за качество производимых им высокотехнологичных лекарственных препаратов. Риск-ориентированный подход позволяет производителю разрабатывать организационные, технические и структурные меры, принимаемые для обеспечения соответствия требованиям надлежащей производственной практики и тем самым для обеспечения качества, в соответствии со специфическими рисками лекарственного препарата и производственного процесса. Хотя риск-ориентированный подход обеспечивает гибкость, он также предусматривает ответственность производителя за принятие мер контроля и снижения рисков, необходимых для устранения специфических рисков лекарственного препарата и производственного процесса.

2.15. Риски для качества, связанные с высокотехнологичными лекарственными препаратами, в значительной степени зависят от

биологических характеристик и происхождения клеток и тканей, биологических характеристик векторов (например, способности к репликации или обратной транскрипции) и трансгенов, количества и характеристик экспрессируемого белка (в отношении генотерапевтических препаратов), свойств других неклеточных компонентов (исходного сырья, матриц) и производственного процесса.

2.16. При определении мер контроля и снижения рисков, наиболее применимых в каждом случае, производитель обязан учитывать все потенциальные риски, связанные с высокотехнологичным лекарственным препаратом или производственным процессом на основании всех доступных сведений, включая оценку потенциальных последствий для качества, безопасности и эффективности лекарственного препарата, а также другие связанные с этим риски для здоровья человека или производственной среды. При появлении новых сведений, способных повлиять на риски, необходимо провести оценку, является ли стратегия контроля (то есть, совокупность применяемых мер контроля и минимизации последствий) достаточной.

2.17. Оценка рисков и эффективность мер контроля и снижения рисков должны основываться на актуальных научных знаниях и накопленном опыте. Такая оценка связана с защитой пациентов.

2.18. Масштаб работ и степень документального оформления должны соотноситься с уровнем риска. Использовать формальный процесс управления рисками (с использованием признанных инструментов и (или) внутренних процедур, например, стандартных операционных процедур) не всегда целесообразно, также, как и не всегда необходимо. Также допускается использование неформальных процессов управления рисками (с использованием эмпирических инструментов и (или) внутренних процедур).

2.19. Применение риск-ориентированного подхода способствует соответствию производства требованиям правил производственной практики, но не освобождает производителя от обязанности соблюдения соответствующих регуляторных требований и подтверждения его способности в необходимой степени управлять рисками лекарственного препарата и производственного процесса. Это не заменяет соответствующее взаимодействие с уполномоченными органами.

Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты

2.20. Применение требований правил надлежащей производственной практики к исследуемым высокотехнологичным лекарственным препаратам направлено на защиту субъектов клинических исследований и необходимо для обеспечения надежности результатов клинического исследования, в том числе за счет обеспечения постоянства характеристик лекарственного препарата, чтобы на результаты клинического исследования не влияло ненадлежащее производство, а изменения на протяжении разработки лекарственного препарата документировались надлежащим образом.

2.21. Необходимо обеспечить возможность использования данных, полученных на ранних фазах клинических исследований, в последующих фазах разработки. В связи с этим должна быть внедрена функциональная система качества в отношении производства исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов.

2.22. Качество и безопасность исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата необходимо обеспечивать с первых стадий разработки. Следует признать, что происходит постепенное увеличение объема знаний о лекарственном препарате и что масштаб работ при составлении и реализации стратегии

для обеспечения качества будет постепенно увеличиваться. Из этого следует, что производственные процедуры и методы контроля должны становиться все более детализированными и проработанными на более поздних фазах клинических исследований.

2.23. Ответственность за применение риск-ориентированного подхода несет производитель, однако производитель вправе обратиться за консультацией в уполномоченные органы (экспертные организации) при реализации риск-ориентированного подхода в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, и в особенности в отношении клинических исследований ранних фаз. Применение риск-ориентированного подхода должно соответствовать досье на клиническое исследование. Описание производственного процесса и контролей процесса в досье на клиническое исследование должно объяснять стратегию обеспечения качества производителя при применении риск-ориентированного подхода.

2.24. В отношении аспектов, отдельно не включенных в досье на клиническое исследование, производитель обязан документально обосновать причины принятого подхода и подтвердить, что совокупность принимаемых мер является достаточной для обеспечения качества исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата. В этом отношении альтернативные подходы к требованиям, изложенным в настоящей части, приемлемы, только если они способны достигать той же цели.

Зарегистрированные высокотехнологичные лекарственные препараты

2.25. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов применение риск-ориентированного подхода

должно соответствовать условиям регистрационного удостоверения. При предоставлении описания производственного процесса и контролей процесса в регистрационном досье (или, при необходимости, при внесении изменений в регистрационное досье) для обоснования усовершенствования или отклонения от стандартных подходов необходимо учитывать специфические характеристики лекарственного препарата или производственного процесса. Таким образом, при выдаче регистрационного удостоверения должна быть согласована содержащаяся в регистрационном досье стратегия устранения конкретных ограничений, которые могут быть обусловлены производственным процессом, включая контроли исходного сырья и материалов, производственных объектов и оборудования, испытаний и критериев приемлемости, валидации процесса, спецификаций на выпуск или данных о стабильности.

2.26. В отношении аспектов, которые детально не описаны в регистрационном досье, производитель обязан документально обосновать причины принятого риск-ориентированного подхода и подтвердить, что совокупность применяемых мер является достаточной для обеспечения качества высокотехнологичного лекарственного препарата. Альтернативные подходы к требованиям, изложенным в настоящей части, допустимы, только если они способны достигать той же цели.

2.3. Примеры применения риск-ориентированного подхода

2.27. Настоящий раздел содержит неполный перечень примеров, поясняющих некоторые возможности и ограничения риск-ориентированного подхода.

2.3.1. Риск-ориентированный подход в отношении исходного сырья

2.28. Применение риск-ориентированного подхода при определении стратегии для обеспечения качества исходного сырья объясняется в разделе 7.2 настоящей части.

2.29. Применение риск-ориентированного подхода требует, чтобы производитель хорошо понимал роль исходного сырья в процессе производства и, в частности, свойства исходного сырья, являющиеся ключевыми для процесса производства и итогового качества лекарственного препарата.

2.30. Необходимо принимать во внимание уровень риска исходного сырья в связи с его внутренними свойствами (например, факторы роста в сравнении с базовой питательной средой; питательная среда, содержащая цитокины, в сравнении с базальной средой без цитокинов; исходное сырье животного происхождения в сравнении с аутологичной плазмой и др.) или его использования в производственном процессе (повышенный риск, если исходное сырье соприкасается с исходными материалами).

2.31. Необходимо оценить, достаточна ли стратегия контроля (например, квалификация поставщиков, выполнение соответствующих функциональных испытаний и др.) для устранения рисков или их снижения до приемлемого уровня.

2.3.2. Риск-ориентированный подход в связи со стратегией испытаний

2.32. В некоторых случаях невозможно выполнить выпускающие испытания на действующем веществе или готовом лекарственном препарате, например, по техническим причинам (например, невозможно выполнить выпускающие испытания на комбинированных компонентах

определенных комбинированных лекарственных препаратов), из-за временных ограничений (то есть лекарственный препарат необходимо ввести сразу после завершения производства) или если количество доступного лекарственного препарата ограничено клинической дозой.

2.33. В этих случаях необходимо разработать соответствующую стратегию контроля. Например, рассмотреть следующие варианты:

2.34. испытания ключевых промежуточных продуктов (вместо готового лекарственного препарата) или внутрипроизводственные контроли (вместо выпускающих испытаний серий), если можно продемонстрировать соответствие результатов таких испытаний для критических показателей качества готового лекарственного препарата;

2.35. испытания в реальном времени материалов или лекарственных препаратов с коротким сроком годности (сроком хранения);

2.36. повышенная зависимость от валидации процесса. Если нехватка материалов или очень короткий срок годности (срок хранения) ограничивают возможности для выпускающего контроля, ограничения необходимо перекрывать применением расширенной валидации процесса (например, дополнительные анализы, такие как испытания на подлинность или на пролиферацию, необходимо выполнять после выпуска серий в качестве обосновывающих данных для валидации процесса). Это также допускается применять для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов. Хотя валидация процесса не требуется для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов (в соответствии с разделом 10.3 настоящей части), она может оказаться необходимой, если рутинные внутрипроизводственные контроли или выпускающие испытания ограничены или невозможны.

2.37. Стратегию проведения выпускающих испытаний необходимо применять в соответствии с регистрационным досье или досье на клиническое исследование.

2.38. Следует рассмотреть следующие примеры:

2.39. Проведение испытания на стерильность готового лекарственного препарата в соответствии с общей фармакопейной статьей 2.1.6.1. «Стерильность» Фармакопеи Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее – Фармакопея Союза), или с фармакопеей государства-члена не всегда возможно вследствие дефицита доступных материалов или невозможности получить окончательный результат испытания в связи с коротким сроком годности (сроком хранения) лекарственного препарата или по медицинским основаниям, прежде чем лекарственный препарат будет выпущен. В таких случаях необходимо применять стратегию обеспечения стерильности. Например, рассмотреть возможность использования альтернативных методов для получения предварительных результатов в комбинации с испытанием на стерильность среды или промежуточного продукта в последующие (соответствующие) временные точки.

2.40. Также необходимо рассмотреть использование валидированных альтернативных «быстрых» микробиологических методов. Например, использование исключительно альтернативных микробиологических методов в соответствии с Фармакопей Союза, а при отсутствии в ней таких методов – фармакопеей государства-члена допускается, если это обосновано с учетом специфических характеристик высокотехнологичных лекарственных препаратов и связанных с ним рисков, и при условии, что была продемонстрирована

пригодность метода для конкретного высокотехнологичного лекарственного препарата.

2.41. Если результаты испытания на стерильность высокотехнологичного лекарственного препарата недоступны на момент выпуска, необходимо принять соответствующие меры по снижению риска, включая информирование лечащего врача (согласно разделу 11.3.2 настоящей части).

2.42. Поскольку суспензии клеток не являются прозрачными растворами, допускается заменить испытание на механические включения испытанием на внешний вид (например, цветность) при условии внедрения альтернативных мер, таких как контроль содержания частиц из материалов (например, фильтрация растворов исходного сырья) и оборудования, используемого в процессе производства, или верификации способности производственного процесса производить лекарственные препараты с низким содержанием частиц с помощью модельных образцов (без клеток).

2.43. Отказ от программы по продолжению исследований стабильности для лекарственных препаратов с более коротким сроком годности (сроком хранения) необходимо обосновать.

2.3.3. Дополнительные аспекты, относящиеся к высокотехнологичным лекарственным препаратам, не подвергающимся существенной манипуляции

2.44. Процессы производства высокотехнологичных лекарственных препаратов, не включающие существенную манипуляцию с клетками или тканями, обычно связаны с меньшими рисками, чем производство высокотехнологичных лекарственных препаратов, включающее сложные существенные манипуляции. Нельзя

сделать вывод, что процессы, которые не классифицированы как «существенная манипуляция», не имеют риска, в том числе если работа с клетками влечет за собой длительное воздействие на клетки или ткани со стороны производственной среды. Соответственно для установления мер, необходимых для обеспечения качества лекарственного препарата, необходимо проводить анализ рисков конкретного производственного процесса.

2.45. В целях снижения административной нагрузки при применении требований надлежащей производственной практики к высокотехнологичным лекарственным препаратам, процесс производства которых не предусматривает существенной манипуляции, допускается учитывать аналогичные требования, применяемые к производителям высокотехнологичных лекарственных препаратов в соответствии с законодательством государства-члена в сфере донорства органов и тканей. Например, для помещений и оборудования допускается должным образом проведенная валидация по трансплантологическим требованиям, предназначенным для работы с клетками или тканями, если они сопоставимы с требованиями, установленными настоящей частью, и в этом случае не требуется повторная валидация (при условии использования того же типа производственной операции). Однако валидация помещений и оборудования, выполненная по требованиям для производства клеток или тканей в рамках одной и той же хирургической процедуры аутотрансплантации или в исследовательских целях, не считается сопоставимой с валидацией, выполненной по требованиям, установленным настоящей частью. Следовательно, до начала производства высокотехнологичных лекарственных препаратов в таких помещениях, требуется, чтобы такие помещения и оборудование были заново валидированы в соответствии с настоящей частью.

2.46. Если элементы надлежащей производственной практики, направленные на обеспечение качества, безопасности и эффективности высокотехнологичных лекарственных препаратов отдельно не урегулированы иными актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, они должны соответствовать требованиям настоящей части даже тогда, когда производственный процесс не предусматривает существенной манипуляции. Необходимо соблюдать требования, предъявляемые к установлению характеристик лекарственного препарата (посредством установления соответствующих спецификаций), валидации процесса (для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов требования к валидации процесса описаны в разделе 10.3 настоящей части), контролям качества (в соответствии с регистрационным досье или досье на клиническое исследование) и сертификации уполномоченным лицом.

2.47. В отношении клеточного (тканевого) продукта, произведенного и применяемого во время одной и той же хирургической процедуры, который относится к высокотехнологичным лекарственным препаратам, применяются положения настоящей части.

2.3.4. Дополнительные аспекты, относящиеся к исследуемым высокотехнологичным лекарственным препаратам

2.48. Дополнительные усовершенствования при применении требований надлежащей производственной практики могут быть обоснованы в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов в случае, если необходимо обеспечить качество, безопасность и прослеживаемость лекарственного препарата также и в условиях клинического исследования.

2.49. Ниже приводятся примеры дополнительных возможных модификаций, которые допускаются в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов:

2.50. несмотря на то, что исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты должны производиться на площадке с классом чистоты воздуха, соответствующим требованиям, установленным в разделах 4.3.2 и 9.5 настоящей части, для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов на очень ранней фазе фармацевтической разработки или стадии исследования проверки правильности концепции в исключительных случаях допускается производство лекарственного препарата в открытой системе с критичной чистой зоной класса А с фоновой чистой зоной класса С при выполнении следующих (в совокупности) условий:

(i) проведена оценка риска, которая показывает, что внедренные меры контроля достаточны для обеспечения производства лекарственного препарата соответствующего качества. Кроме того, в досье исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата необходимо описать стратегию контроля;

(ii) лекарственный препарат предназначен для лечения жизнеугрожающего состояния при отсутствии терапевтических альтернатив;

(iii) имеется разрешение соответствующих уполномоченных органов (согласие как экспертов, проводящих экспертизу документов на клиническое исследование, так и фармацевтических инспекторов, осуществляющих инспекцию площадки).

2.51. На ранних фазах клинических исследований (клинические исследования фаз I и I/II), когда производственная активность очень низкая, калибровку, обслуживание, инспектирование или проверку

помещений и оборудования необходимо осуществлять через соответствующие интервалы, которые устанавливаются на основе анализа риска. Необходимо убедиться в пригодности для использования всего оборудования перед его использованием.

2.52. Степень формализации и детализации документации следует совершенствовать с учетом стадии разработки. Однако требования к прослеживаемости должны выполняться в полном объеме.

2.53. Во время ранних фаз клинической разработки (клинические исследования фаз I и I/II) спецификации могут быть основаны на более расширенных критериях приемлемости (которые устанавливаются с учетом текущих знаний о рисках) и должны быть одобрены уполномоченным органом, выдавшим разрешение на проведение клинического исследования.

2.54. Дополнительные усовершенствования в части квалификации помещений и оборудования, валидации очистки, валидации процесса и валидации аналитических методик описаны в разделе 10 настоящей части.

3. Персонал

3.1. Общие принципы

3.10. Производитель должен иметь достаточное количество персонала с соответствующей квалификацией и достаточным практическим опытом, соответствующим планируемым операциям.

3.11. Весь персонал, участвующий в производстве и испытаниях высокотехнологичного лекарственного препарата, должен иметь четкое понимание своих задач и обязанностей, включая знания о лекарственном препарате, соответствующее поставленным задачам.

3.2. Обучение

3.12. Весь персонал должен пройти обучение принципам надлежащей производственной практики, влияющим на их деятельность, и получать начальное и периодическое обучение, соответствующее выполняемым им задачам.

3.13. Необходимо также проводить соответствующее (и периодическое) обучение требованиям, специфичным для производства, испытаний и прослеживаемости лекарственного препарата.

3.14. Персонал, работающий в чистых зонах, должен пройти специальное обучение по асептическому производству, включая основы микробиологии.

3.15. Перед участием в рутинных производственных асептических операциях персонал должен поучаствовать в успешном испытании моделирования процесса (согласно разделу 9.5.2 настоящей части). Также требуется обучение правилам переодевания спецодежды, приведенным в разделе 3.3 настоящей части. Компетентность персонала, работающего в зонах класса A/B (зонах класса A, расположенных в окружении зоны B), на предмет соблюдения требований к переодеванию необходимо повторно оценивать не реже 1 раза в год.

3.16. Необходимо выполнять микробиологический мониторинг персонала, работающего в зонах класса A/B, после критических операций и при выходе из зоны A/B. Необходимо создать систему дисквалификации персонала на основании результатов программы мониторинга, а также других релевантных параметров. После дисквалификации требуется повторная подготовка или повторная квалификация (подтверждение способности выполнять работу), прежде

чем оператор сможет участвовать в асептических операциях. Повторная подготовка или повторная квалификация (подтверждение способности выполнять работу) должны включать в себя участие оператора в успешном моделировании технологического процесса.

3.17. Кроме того, необходима соответствующая подготовка для предотвращения передачи контагиозных заболеваний от исходного сырья и материалов биологического происхождения операторам и наоборот. Персоналу, работающему с генетически модифицированными организмами (ГМО), необходимо пройти дополнительную подготовку для предотвращения рисков перекрестной контаминации и потенциального воздействия на производственную среду.

3.18. Персонал, отвечающий за очистку и обслуживание, должен проходить обучение, соответствующее выполняемым задачам, в том числе мерам по предотвращению рисков для лекарственного препарата, производственной среды и здоровья персонала.

3.19. Обучение допускается проводить собственными силами производителя. Необходимо регулярно оценивать эффективность обучения. Записи об обучении подлежат хранению.

3.3. Гигиена

3.20. Высокие стандарты личной гигиены и чистоты являются обязательными. Должны быть внедрены программы гигиены.

3.21. В производственных и складских зонах должны быть запрещены прием пищи, распитие напитков, жевание или курение, а также хранение пищи или личных лекарственных препаратов.

3.22. Необходимо избегать непосредственного контакта рук оператора с продуктом, контактирующим с производственной средой,

а также с любой частью оборудования, соприкасающегося с высокотехнологичными лекарственными препаратами.

3.23. Каждый сотрудник, входящий в производственные зоны, должен носить чистую одежду, подходящую для производственной деятельности, которой он занимается, и эту одежду необходимо менять при необходимости. При необходимости следует надевать дополнительную защитную одежду, соответствующую выполняемым операциям (например, головные уборы, маски для лица, перчатки и покрытия для кистей и предплечий, иную закрывающую голову, лицо, кисти и (или) руки одежду).

3.24. Одежда и ее качество должны соответствовать процессу и классу рабочей зоны. Ее следует носить так, чтобы защитить оператора и лекарственный препарат от риска контаминации.

3.25. Ниже представлено описание одежды, требуемой для чистых зон.

Класс D: должны быть закрыты волосы и, если применимо, борода и усы. Необходимо носить общий защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Необходимо принимать соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

Класс C: должны быть закрыты волосы и, если применимо, борода и усы. Необходимо носить одно- или двухкомпонентный брючный костюм с облегающими манжетами и высоким воротом и соответствующую обувь или бахилы. Костюм и обувь практически не должны выделять какие-либо волокна или частицы.

Класс A/B: стерильный головной убор должен полностью закрывать волосы и, если применимо, бороду и усы. Он должен быть заправлен в ворот костюма. Необходимо носить стерильную маску и стерильные очки для предотвращения выделения капель и частиц

(например, валидация помещений и оборудования, используемых для производства клеток или тканей в рамках исключения в рамках одной и той же хирургической процедуры или в исследовательских целях, не считается сопоставимой стандартам, предусмотренным настоящей частью. В связи с этим прежде чем производить высокотехнологичные лекарственные препараты в таких помещениях, требуется, чтобы помещения и оборудование подверглись валидации в соответствии с настоящей частью). Необходимо носить соответствующие стерилизованные неопудренные каучуковые, латексные или полимерные перчатки и стерильную или прошедшую дезинфекцию обувь. Штанины должны быть заправлены в обувь, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда не должна выделять какие-либо волокна или механические частицы и должна удерживать частицы, выделяемые телом.

3.26. Повседневную одежду не допускается приносить в раздевалки, ведущие в помещения классов B и C. Каждый раз при входе в чистую зону класса A/B каждый работник должен быть обеспечен чистой (стерильной) защитной одеждой (включая маски для лица и очки). Очки не требуются, если их использование ухудшает способность персонала выполнять поставленную задачу (например, проводить визуальную оценку через микроскоп). Необходимость выхода и повторного входа в чистую зону, обусловленная другой производственной стадией или другой серией должна определяться риском, связанным с выполняемой деятельностью. Во время работы необходимо регулярно дезинфицировать перчатки. При выходе из чистой зоны необходимо провести визуальную проверку целостности технологической одежды.

3.27. Одежду для чистой зоны необходимо очищать и обращаться с ней так, чтобы она не собирала дополнительные контаминанты, которые могут выделиться впоследствии. При работе в зоне сдерживания защитную одежду необходимо снимать перед выходом из изолированной зоны.

3.28. В чистых зонах запрещается носить наручные часы и украшения, использовать косметику.

3.29. Там, где требуется минимизировать риск перекрестной контаминации, необходимо ввести ограничения на передвижение всего персонала. В целом персонал (или любое другое лицо) не должен переходить напрямую из зон, в которых ведется работа с живыми микроорганизмами, генетически модифицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, в которых ведется работа с другими продуктами, инактивированными лекарственными препаратами или другими организмами. Если такой переход неизбежен, необходимо применять соответствующие контрольные меры (с учетом рисков). Если персонал переходит из одного чистого помещения в другое чистое помещение (из более высокого в более низкий класс чистоты или из более низкого в более высокий класс чистоты), необходимо применять соответствующие меры дезинфекции. Необходимо соблюдать требования к одежде, соответствующие классу чистоты помещения, в котором она будет использоваться.

3.30. Деятельность в чистых зонах, особенно во время выполнения асептических операций, необходимо свести к минимуму. Необходимо избегать избыточного выделения частиц и организмов вследствие чрезмерно активной деятельности.

3.31. В чистых зонах должно находиться только минимальное количество персонала. Проверки и контроли необходимо выполнять за пределами чистых зон, насколько это возможно.

3.32. Необходимо принимать меры для того, чтобы подтвердить состояние здоровья персонала, которое может оказать влияние на качество высокотехнологичных лекарственных препаратов, и не допустить участие в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов сотрудников с инфекционными заболеваниями, способными негативно сказаться на качестве лекарственного препарата, или сотрудников, имеющих открытые поражения на открытых участках тела.

3.33. Мониторинг состояния здоровья персонала должен быть пропорционален рискам. Если необходимо (с учетом конкретных рисков, связанных с высокотехнологичным лекарственным препаратом), следует вакцинировать персонал, занятый в производстве, обслуживании, испытаниях и внутренних контролях, а также содержании животных. Следует применять другие меры для защиты персонала в соответствии с известными рисками лекарственного препарата или материалами, используемыми в его производстве.

3.4. Ключевой персонал

3.34. В связи с важной ролью в системе качества лицо, отвечающее за производство, лицо, отвечающее за контроль качества, и уполномоченное лицо должны назначаться высшим руководством. В отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов, содержащих или состоящих из генетически модифицированных организмов, высшее руководство также обязано назначить лицо, отвечающее за биобезопасность.

3.35. Обязанности и полномочия ключевого персонала должны быть четко определены и доведены до сведения в пределах организации.

3.36. Ответственность за обеспечение соответствия производства применимым спецификациям или инструкциям, за квалификацию и обслуживание помещений и оборудования, используемых в производственных операциях, а также за обеспечение проведения соответствующих валидаций должно нести как минимум лицо, отвечающее за производство. Обязанности лица, отвечающего за контроль качества, указаны в разделе 12.1 настоящей части, а обязанности уполномоченного лица указаны в разделе 11.2 настоящей части.

3.37. В зависимости от размера и организационной структуры компании допускается создание отдельного подразделения, отвечающего за обеспечение качества. В этом случае обязанности лица, ответственного за производство, и лица, ответственного за контроль качества, распределяются совместно с обязанностями лица, ответственного за обеспечение качества.

3.38. Лицо, ответственное за производство, лицо, ответственное за контроль качества, и, если применимо, лицо, ответственное за обеспечение качества, разделяют некоторые обязанности, связанные с разработкой и внедрением фармацевтической системы качества, включая обучение персонала, обязанности по документообороту, валидации процесса производства, валидации условий транспортирования и процесса восстановления (если применимо), по контролю производственной среды, контролю переданной на аутсорсинг деятельности и расследованиям в области качества.

3.39. Несмотря на то, что функции ключевого персонала могут быть делегированы лицам с соответствующей квалификацией, не должно быть

пробелов или необоснованного дублирования обязанностей ключевого персонала.

3.40. Один и тот же сотрудник может выполнять роль лица, ответственного за контроль качества, и уполномоченного лица. Допускается также, чтобы уполномоченное лицо отвечало за производство. Вместе с тем ответственность за производство и контроль качества не может лежать на одном и том же лице. В небольших организациях, где команды обладают разносторонней квалификацией и обучены как контролю качества, так и производству, допускается, чтобы одно и то же лицо выполняло обе роли (производство и контроль качества) в отношении разных серий. Для каждой конкретной серии ответственность за производство и контроль качества серии должна быть возложена на 2 разных лиц. Важно, чтобы независимость мероприятий по контролю качества от производственных мероприятий для одной и той же серии была четко установлена с помощью соответствующих письменных процедур.

4. Помещения

4.1. Общие принципы

4.10. Помещения должны быть пригодны для проводимых в них операций. Помещения должны быть спроектированы таким образом, чтобы свести к минимуму возможность поступающей извне контаминации, перекрестной контаминации, возникновения ошибок и в целом любого неблагоприятного воздействия на качество лекарственных препаратов.

4.11. Необходимо внедрить следующие общие принципы:

(i) помещения должны находиться в чистом состоянии (с проведением дезинфекции по мере необходимости);

(ii) помещения должны обслуживаться надлежащим образом, чтобы работы по ремонту и обслуживанию не представляли никакой опасности для качества продукции;

(iii) Параметры освещения, температуры, влажности и вентиляции должны быть подобраны с учетом специфики выполняемых работ и не должны оказывать негативного влияния на высокотехнологичные лекарственные препараты или функционирование оборудования;

(iv) необходимо применять соответствующие меры для мониторинга ключевых параметров производственной среды;

(v) помещения должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от проникновения насекомых или других животных;

(vi) необходимо принять меры для предотвращения входа посторонних лиц. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться в качестве транзитной зоны для персонала, который в них не работает. Если такой проход неизбежен, необходимо применять соответствующие меры контроля;

(vii) в помещениях, используемых для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов, не допускается производство таких технических ядов, как пестициды и гербициды.

4.12. Для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов помещения должны быть квалифицированы (согласно разделу 10.1 настоящей части).

4.2. Мультипродуктовые производственные мощности

4.13. Производство высокотехнологичных лекарственных препаратов на мультипродуктовых производственных мощностях допускается, если для предотвращения перепутывания и перекрестной контаминации принимаются соответствующие меры по снижению рисков, соизмеримые с этими рисками.

4.14. Если на производственной площадке производятся лекарственные препараты, отличные от высокотехнологичных лекарственных препаратов, то на основании оценки риска для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо наличие выделенной зоны на площадке.

4.15. Необходимо использовать сегрегированные производственные зоны для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов, представляющих риск, который невозможно контролировать надлежащим образом с помощью операционных и (или) технических мер. В случае отсутствия отдельных производственных модулей прежде чем выполнять какое-либо последующее производство в той же зоне, необходимо выполнить процедуру очистки и деконтаминации, эффективность которой валидирована (обеспечив разделение во времени).

4.16. Необходимо принимать особые меры предосторожности в случае производственной деятельности, включающей в себя использование инфекционных вирусных векторов (например, онколитических вирусов). Такую деятельность следует осуществлять в изолированной зоне.

Сопутствующее производство разных серий или лекарственных препаратов

4.17. Производственная деятельность, связанная с использованием разных исходных материалов и (или) готовых лекарственных препаратов, должна быть разделена по месту либо во времени.

4.2.1. Разделение по месту

4.18. Сопутствующее производство двух разных высокотехнологичных лекарственных препаратов или серий в одной и той же зоне не допускается. Вместе с тем для разделения деятельности допускается использовать закрытые системы или системы сдерживания следующим образом:

4.19. (a) использование более одного закрытого изолятора (или других закрытых систем) в одном и том же помещении в одно и то же время допускается при условии, что принимаются соответствующие меры для предотвращения перекрестной контаминации или перепутывания материалов, включая раздельное удаление отработанного воздуха из изоляторов и регулярные проверки целостности (герметичности) изолятора.

4.20. Если используются 2 изолятора для работы с разными вирусными векторами в одном и том же помещении, требуется 100 % удаление воздуха из помещения и здания (то есть отсутствие рециркуляции). В иных случаях допускается фильтрация воздуха. Кроме того, в случае сопутствующего производства вирусных векторов необходимо предусмотреть закрытое, раздельное и однонаправленное обращение с отходами;

4.21. (b) использование более одного шкафа биологической безопасности в одном и том же помещении допускается только в том

случае, если приняты эффективные технические и организационные меры для разделения видов деятельности (например, четко определены маршруты движения материалов и персонала, отсутствуют пересекающиеся маршруты при использовании оборудования в одном и том же помещении и др.). Одновременное использование более одного шкафа биологической безопасности влечет за собой дополнительные риски, поэтому необходимо продемонстрировать, что меры, принятые для недопущения рисков для качества лекарственного препарата и перепутывания, эффективны;

4.22. (c) допускается осуществлять производственную деятельность в чистом помещении, в котором находится инкубатор, используемый для иной серии или продукта, если предусмотрено раздельное удаление отработанного воздуха из инкубатора. Особое внимание следует уделить предотвращению перепутывания;

4.23. (d) одновременная инкубация или хранение разных серий в одном и том же инкубаторе допускается, только если они физически разделены (например, разные культуры клеток в закрытых сосудах). При одновременной инкубации или хранении разных серий в соответствии с настоящим подразделом производитель должен оценить возможные риски и принять соответствующие меры для предотвращения перепутывания материалов.

4.24. Одновременная инкубация или хранение способных к репликации векторов (или препаратов на их основе) или инфицированного материала (или препаратов на его основе) с другими материалами (или препаратами) не допускается;

4.25. (e) Учитывая более низкий профиль риска невирусных векторов, их сопутствующее производство в отдельных боксах с однонаправленным потоком воздуха (ламинарные боксы),

расположенных в одном и том же помещении, допускается в случае, если приняты соответствующие меры для предотвращения перепутывания.

4.2.2. Разделение во времени

4.26. Весь производственный объект или автономная производственная зона могут быть выделены для производства определенного продукта по принципу кампаний с последующей очисткой с валидированной эффективностью (согласно разделу 10.2 настоящей части).

4.3. Производственные зоны

4.3.1. Дизайн и конструкция

4.27. Дизайн помещений должен позволять осуществлять производство в зонах, соединенных в логическом порядке, соответствующем последовательности операций и требуемому уровню чистоты. Организация рабочей производственной среды, а также размещение оборудования и материалов должны быть достаточными для минимизации риска перепутывания другими продуктами или их компонентами, чтобы избежать перекрестной контаминации и минимизировать риск пропуска или неправильного выполнения любой из производственных или контрольных стадий.

4.28. Планировка помещений должна позволять разделить потоки нестерильных и использованных материалов и оборудования от потоков стерильных. Если это невозможно, работу с нестерильными и использованными материалами или оборудованием необходимо разделить во времени и принимать соответствующие меры очистки.

4.29. Производственные зоны должны эффективно вентилироваться с помощью систем контроля воздуха (включая температуру и, при необходимости, влажность и фильтрацию воздуха), соответствующих как продукции и операциям, выполняемым в них, так и производственной среде.

4.30. Вентиляционные модули должны быть спроектированы, сконструированы и обслуживаться таким образом, чтобы предотвратить риск перекрестной контаминации между разными зонами на производственной площадке, и должны быть специфичными для зоны. В зависимости от конкретных рисков продукции необходимо рассмотреть возможность использования систем с однократным проходом воздуха.

4.31. В чистых зонах все подвергающиеся воздействию производственной среды поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы минимизировать выделение или накопление частиц либо микроорганизмов, и чтобы была возможность многократного применения чистящих и дезинфицирующих средств в случае их использования.

4.32. Для минимизации скопления пыли и для облегчения очистки в помещениях не должно быть неочищаемых углублений и должно быть минимальное количество выступов, выступающих полок, шкафов для посуды и оборудования. Двери должны быть спроектированы так, чтобы исключить наличие не очищаемых углублений. По этой причине следует избегать использования раздвижных дверей.

4.33. Подвесные потолки должны быть герметизированы, так чтобы предотвратить контаминацию из пространства над ними.

4.34. Трубы, воздуховоды и другие инженерные коммуникации должны быть установлены таким образом, чтобы они не создавали

углублений, незагерметизированных пустот и поверхностей, трудно поддающихся очистке.

4.35. Доступ в чистые зоны и зоны сдерживания должен осуществляться через воздушный шлюз со взаимно блокирующимися дверями или с помощью соответствующих процедурных средств контроля для обеспечения того, чтобы обе двери не открывались одновременно. Зона перед выходом из воздушного шлюза в оснащенном состоянии должна быть того же класса, что и зона, в которую он ведет.

4.36. Помещения для переодевания должны быть спроектированы в виде воздушных шлюзов и использоваться для обеспечения физического разделения разных стадий переодевания и сведения к минимуму микробной контаминации и контаминации частицами защитной одежды. Они должны эффективно обдуваться фильтрованным воздухом. В некоторых случаях допускается использование отдельных раздевалок для входа и выхода из чистых зон. Помещения для мытья рук должны быть расположены только на первом этапе в помещениях для переодевания.

4.3.2. Асептическая производственная среда

4.37. Помещения должны быть пригодны для проводимых операций и достаточно контролироваться для обеспечения асептической производственной среды. Меры, принимаемые для обеспечения асептической производственной среды, должны быть достаточными (с учетом всех идентифицированных рисков лекарственного препарата и производственного процесса). Особое внимание необходимо уделять случаям, когда отсутствует финишная стерилизация продукта.

Чистые зоны

4.38. Критическая чистая зона – зона, в которой лекарственный препарат подвергается воздействию условий производственной среды, поэтому ее проектирование должно предусматривать обеспечение асептических условий. Воздух в непосредственной близости к критической чистой зоне также должен надлежащим образом контролироваться (фоновая чистая зона). Чистые зоны должны снабжаться воздухом, который прошел через фильтры, обладающие соответствующей эффективностью. Соответствующий уровень классификации воздуха должен быть определен с учетом всех идентифицированных рисков, природы лекарственного препарата и особенностей производственного процесса (в частности, осуществляется ли производство в открытой или закрытой системе (согласно разделу 9.5.1 настоящей части).

4.39. Классификацию чистых помещений и устройств для очистки воздуха необходимо осуществлять в соответствии с ISO 14644-1. В целях квалификации необходимо измерить в воздухе содержание аэрозольных частиц с размером, равным или превышающим 0,5 мкм. Такие измерения необходимо проводить в эксплуатируемом и оснащенном состояниях. Максимально допустимая концентрация аэрозольных частиц для каждого класса составляет:

Класс	Максимально допустимая концентрация взвешенных в воздухе частиц, равных или превышающих 0,5 мкм		
	в оснащенном состоянии (на $м^3$)	в эксплуатируемом состоянии (на $м^3$)	классификация ISO (в оснащенном/ эксплуатируемом состоянии)
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8

Класс	Максимально допустимая концентрация взвешенных в воздухе частиц, равных или превышающих 0,5 мкм		
	в оснащенном состоянии (на $м^3$)	в эксплуатируемом состоянии (на $м^3$)	классификация ISO (в оснащенном/ эксплуатируемом состоянии)
D	3 520 000	не установлено	8

4.40. В рамках квалификации чистых помещений необходимо измерять микробную нагрузку чистого помещения в эксплуатируемом состоянии. Пределы контаминации микроорганизмами (рекомендуемые значения) для каждого класса составляют:

Класс	Образец воздуха, КОЕ/$м^3$	Седиментационные чашки (диаметр 90 мм), КОЕ/4 ч*	Контактные пластины (диаметр 55 мм), КОЕ/пластина
A**	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Отдельные седиментационные чашки могут подвергаться воздействию в течение менее 4 ч. Если седиментационные чашки подвергаются воздействию в течение менее 4 ч, используются предельные значения, указанные в таблице. Седиментационные чашки должны подвергаться воздействию в течение всей продолжительности критических операций и меняться не реже, чем каждые 4 ч.

** Для класса А ожидаемый результат должен равняться 0 обнаруженных КОЕ. При любом обнаружении 1 КОЕ или более необходимо провести расследование.

4.41. Наличие в чистых зонах контейнеров и (или) материалов, способных генерировать частицы, должно быть сведено к минимуму.

4.42. Обязательна соответствующая очистка или санитарная обработка чистых зон, включая удаление остатков чистящих и дезинфицирующих средств. Для снижения микробной контаминации в недоступных местах применяется фумигация. При использовании дезинфицирующих средств необходимо проверить их эффективность. Также допускается использовать более одной разновидности

дезинфицирующих средств во избежание появления резистентных штаммов и для достижения более широкого спектра биодеконтаминирующего действия. Дезинфицирующие моющие и чистящие средства, используемые в чистых зонах классов А и В, должны быть стерильными.

4.3.3. Мониторинг производственной среды

4.43. Программы мониторинга производственной среды являются важным инструментом, с помощью которого проводится оценка эффективности мер контроля контаминации и выявляются конкретные угрозы для чистоты лекарственных препаратов. Программа мониторинга производственной среды должна включать следующие параметры: контаминация нежизнеспособными и жизнеспособными микроорганизмами, перепад давления воздуха и, если требуется, соответствующий контроль процесса, температура и относительная влажность с построением трендов на основании полученных результатов.

4.44. Места мониторинга необходимо определять с учетом рисков (например, в местах, представляющих наивысший риск контаминации) и результатов, полученных во время квалификации помещений.

4.45. Количество образцов, объем, частота мониторинга, уровни тревоги и действия должны быть надлежащим образом установлены с учетом рисков и общей стратегии контроля на площадке. Методы отбора проб не должны создавать риск контаминации для производственных операций.

Мониторинг нежизнеспособных частиц

4.46. Необходимо установить системы мониторинга аэрозольных частиц в воздухе для получения данных для оценки рисков потенциальной контаминации и обеспечения асептической производственной среды в чистом помещении. Мониторинг производственной среды также проводится для изоляторов и шкафов биологической безопасности.

4.47. Степень контроля производственной среды на наличие нежизнеспособных частиц и выбор системы мониторинга должны адаптироваться к конкретным рискам, связанным с лекарственным препаратом и производственным процессом (например, с живыми организмами). Частота, объем или продолжительность отбора проб, уровни тревоги и корректирующие действия необходимо устанавливать в индивидуальном порядке с учетом рисков. Объем пробы не обязательно должен совпадать с объемом, который использовался при квалификации чистого помещения.

4.48. Необходимо определить соответствующие уровни тревоги и действия. В целях идентификации потенциально неблагоприятных изменений для процесса уровни тревоги для классов B – D должны быть ниже значений, установленных в качестве уровней действия, и основываться на видах деятельности, выполняемой в помещении (зоне).

4.49. Система мониторинга должна обеспечивать быструю идентификацию события в случае превышения уровней тревоги (например, настройки сигнализации). Если превышены уровни действия, необходимо принимать соответствующие корректирующие действия. Эти действия необходимо оформить документально.

4.50. Рекомендованные пределы действий составляют:

Класс	Рекомендованные максимальные пределы для частиц ≥ 0,5 мкм/м^3		Рекомендованные максимальные пределы для частиц ≥ 5 мкм/м^3	
	в эксплуатируемом состоянии	в оснащенном состоянии	в эксплуатируемом состоянии	в оснащенном состоянии
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	установить предел на основе оценки риска	3 520 000	установить предел на основе оценки риска	29 000

* Ввиду ограничений на чистоту, которые накладываются самим фактом размещения оборудования для мониторинга установлено значение 20, которое сохраняется в эксплуатируемом и оснащенном состояниях. В случае частого устойчивого получения значений ниже указанного предела необходимо провести расследование

4.51. В зонах класса А мониторинг частиц необходимо проводить на всем протяжении критического процесса, включая сборку оборудования, за исключением обоснованных случаев (например, контаминанты в процессе, которые могут повредить счетчик частиц или случаи, которые будут представлять опасность для лиц, выполняющих мониторинг (например, наличие живых патогенных организмов)). В подобных случаях мониторинг необходимо проводить во время операций по настройке оборудования (до воздействия на продукт опасного фактора). Мониторинг необходимо также проводить во время имитационных операций.

4.52. В зонах класса В необходимо проводить мониторинг во время критических операций, хотя мониторинг необязательно должен охватывать всю продолжительность критической обработки. Мониторинг зоны класса В необходимо проводить с соответствующей частотой и подходящим размером пробы, позволяющими выявить изменения уровней контаминации.

4.53. Стратегия мониторинга в отношении классов C и D должна определяться с учетом рисков и, в частности, природы выполняемых операций.

4.54. В случае если не выполняются текущие критические операции (то есть в оснащенном состоянии), отбор проб необходимо проводить через соответствующие интервалы времени. При нахождении в оснащенном состоянии не допускается прерывать работу системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха (далее – HVAC), поскольку это может привести к необходимости повторной квалификации. В случае прерывания работы HVAC необходимо выполнить оценку риска для определения любых действий, которые могут потребоваться, принимая во внимание деятельность, осуществляемую в затронутых зонах (например, дополнительный мониторинг).

4.55. Хотя мониторинг концентрации частиц размером ≥ 5,0 мкм в зонах классов A и B не является обязательным условием квалификации, его проведение необходимо для рутинного мониторинга, поскольку оно представляет собой важный диагностический инструмент раннего выявления неисправностей. В то время как единичные случаи обнаружения низкого количества частиц размером ≥ 5,0 мкм могут оказаться ложноположительными результатами, последовательное или регулярное обнаружение низкого количества таких частиц является показателем возможной контаминации и подлежит расследованию. Такие события не исключают, например, признак ранней неисправности системы HVAC, неисправности оборудования для наполнения или являются диагностическим признаком использования ненадлежащих подходов во время настройки оборудования или рутинной работы.

Мониторинг жизнеспособных частиц

4.56. При необходимости выполняются проверки в целях обнаружения присутствия специфичных микроорганизмов в чистом помещении (например, дрожжей, плесени и др.). Мониторинг жизнеспособных частиц также проводится в изоляторах и шкафах биологической безопасности.

4.57. При проведении асептических операций мониторинг проводится с высокой периодичностью с использованием таких методов, как седиментационные чашки, волюметрический отбор проб воздуха и отбор проб с поверхностей (например, смывы и (или) контактные пластины). Необходимо предусмотреть методы быстрого микробиологического мониторинга, применяемые после валидации помещений.

4.58. Требуется проведение непрерывного мониторинга во время критических операций, если продукция подвергается воздействию производственной среды. Поверхности и персонал должны находиться под наблюдением после завершения критических операций. В зависимости от рисков также может проводиться дополнительный микробиологический мониторинг чистых зон вне производственных операций.

4.59. В целях проведения микробиологического мониторинга чистых зон применяются следующие рекомендованные максимальные пределы:

Класс	Образец воздуха, КОЕ/м^3	Седиментационные чашки (диаметр 90 мм), КОЕ/4 ч*	Контактные пластины (диаметр 55 мм), КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев перчатки, КОЕ/перчатка
A**	< 1	< 1	< 1	< 1

Класс	Образец воздуха, КОЕ/м^3	Седиментационные чашки (диаметр 90 мм), КОЕ/4 ч*	Контактные пластины (диаметр 55 мм), КОЕ/пластина	Отпечаток 5 пальцев перчатки, КОЕ/перчатка
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

* Отдельные седиментационные чашки могут подвергаться воздействию в течение менее 4 ч. Если седиментационные чашки подвергаются воздействию в течение менее 4 ч, используются предельные значения, указанные в таблице. Седиментационные чашки должны подвергаться воздействию в течение всех критических операций и меняться не реже, чем каждые 4 ч.

** Для класса А ожидаемый результат должен равняться 0 обнаруженных КОЕ. В случае любого обнаружения 1 КОЕ или больше необходимо провести расследование.

4.60. Необходимо установить соответствующие уровни тревоги и действия. В целях выявления потенциальных изменений, способных негативно повлиять на процесс, уровни тревоги для классов B – D должны быть ниже, чем уровни тревоги, установленные в качестве уровня действия, и должны основываться на операциях, осуществляемых в зоне. Если превышены уровни действий, необходимо принимать соответствующие корректирующие действия. Эти действия необходимо оформить документально.

4.61. Если в зоне класса А обнаружены микроорганизмы, их необходимо идентифицировать на видовом уровне и оценить их влияние на качество лекарственного препарата и пригодность помещений для запланированных операций.

Давление воздуха

4.62. Обязательной частью предотвращения контаминации является надлежащее разделение рабочих зон. Для поддержания качества воздуха необходимо обеспечить надлежащий поток воздуха из зон с более высокой чистотой в смежные менее чистые зоны. Для помещений

с более высокой чистотой воздуха необходимо иметь значительный положительный перепад давления относительно смежных помещений с более низкой чистотой воздуха. Такие каскады давления должны быть четко заданы и непрерывно мониторироваться с применением соответствующих методов (например, настроек сигнализации (аварийных сигналов)). Смежные помещения с другим классом чистоты должны иметь перепад давлений, равный 10 – 15 Па (рекомендуемые значения).

4.63. Для целей локализации (удерживания) в специфических зонах может потребоваться наличие отрицательного давления (например, если используются способные к репликации векторы или патогенные бактерии). В таких случаях зоны с отрицательным давлением должны быть окружены чистой зоной соответствующего класса с положительным давлением.

4.3.4. Дренажи

4.64. Дренажи должны быть достаточного размера и иметь устройства для предотвращения обратного потока. Дренажные системы должны быть спроектированы таким образом, чтобы сточные воды можно было эффективно нейтрализовать или деконтаминировать для минимизации риска перекрестной контаминации. По возможности следует избегать открытых каналов, но, если требуется, они должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

Необходимо выполнять требования законодательства государств-членов в сфере охраны окружающей среды в целях минимизации рисков контаминации окружающей среды в соответствии с рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства.

4.65. Чистые зоны классов A и B не должны иметь установленных раковин или дренажей.

4.4. Зоны хранения

4.66. Зоны хранения должны иметь достаточное пространство, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и лекарственных препаратов: исходного сырья и материалов, упаковочных материалов, промежуточных продуктов, нефасованных и готовых препаратов, препаратов, находящихся в статусе карантин, выпущены, отклонены, возвращены или отозваны.

4.67. Зоны хранения должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, влажность), их необходимо указать и проводить их мониторинг.

4.68. Если статус карантина обеспечивается путем хранения в отдельных зонах, такие зоны необходимо четко маркировать, а доступ в них должен быть разрешен только персоналу, имеющему соответствующие полномочия. Любая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

4.69. Необходимо предусмотреть раздельные зоны для хранения возвращенных или отозванных материалов и препаратов, за исключением случаев, когда контроль за движением и местонахождением этих материалов и препаратов не обеспечивается с помощью электронных средств. Отклоненные материалы или препараты необходимо хранить в зонах с ограниченным доступом (например, запертых помещениях).

4.70. Высокореактивные материалы и препараты необходимо хранить в безопасных и защищенных зонах.

4.5. Зоны контроля качества

4.71. Лаборатории контроля качества необходимо проектировать таким образом, чтобы они соответствовали выполняемым в них операциям. Необходимо предусмотреть достаточную площадь для недопущения перепутывания и перекрестной контаминации во время проведения испытаний. Необходимо предусмотреть достаточное подходящее место для хранения образцов и записей.

4.72. Лаборатории контроля качества, как правило, должны быть отделены от производственных зон. Внутрипроизводственные контроли допускается выполнять в пределах производственной зоны при условии отсутствия какого-либо риска для высокотехнологичных лекарственных препаратов. Более подробные сведения приведены в разделе 12.1 настоящей части.

4.6. Вспомогательные зоны

4.73. Комнаты отдыха и приема пищи должны быть отделены от зон производства, хранения и контроля качества. Туалеты и душевые не должны напрямую сообщаться с зонами производства, хранения и контроля качества.

4.74. Помещения, в которых содержатся лабораторные животные, должны быть изолированы от зон производства, хранения и контроля качества и иметь отдельные входы и установки обработки воздуха. Необходимо ввести соответствующие ограничения на передвижение персонала и материалов.

5. Оборудование

5.1. Общие принципы

5.10. Оборудование, используемое для осуществления производственных и контрольных операций, должно быть пригодным для своего целевого назначения и не должно представлять какой-либо опасности для препарата. Части производственного оборудования, контактирующие с продуктом, не должны иметь нежелательных реакционноспособных, аддитивных, адсорбционных или абсорбтивных свойств, способных повлиять на качество препарата. Кроме того, части оборудования, контактирующие с клетками или тканями, должны быть стерильными.

5.11. Основное оборудование (например, реакторы, контейнеры для хранения) и стационарные линии для обработки должны быть соответствующим образом маркированы в целях предотвращения перепутывания.

5.12. Необходимо проверять целостность компонентов оборудования соответствующим образом, принимая во внимание специфический риск, связанный с препаратом и предполагаемым производственным процессом (например, проверка структурной целостности во время замораживания и размораживания).

5.13. Оборудование должно быть расположено таким образом, чтобы минимизировать риски возникновения ошибок или контаминации. Соединения, которые должны быть выполнены в асептических условиях, необходимо выполнять в критической чистой зоне класса А с фоновой чистой зоной класса В, за исключением случаев, когда для соединения проводится последующая стерилизация паром на месте или соединение выполняется с помощью валидированной стерильной системы

(например, оборудование для стерильного запаивания труб, асептическое соединение со стерильной мембраной).

5.14. Весы и измерительное оборудование должны иметь соответствующие диапазон и точность, чтобы обеспечивать правильность операций взвешивания.

5.15. Квалификацию оборудования необходимо выполнять в соответствии с положениями раздела 10.1 настоящей части.

5.16. Неисправное оборудование по возможности должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или по меньшей мере иметь четкую маркировку как неисправное.

5.2. Обслуживание, очистка и ремонт

5.17. Оборудование необходимо надлежащим образом обслуживать с учетом следующих требований:

(i) оборудование необходимо калибровать, осматривать или проверять через заданные интервалы времени для обеспечения надлежащего функционирования. Проверка компьютеризированных систем должна включать в себя оценку способности системы обеспечивать целостность данных. Необходимо вести соответствующие записи о таких проверках.

(ii) вентиляционные фильтры должны быть надлежащим образом квалифицированы и обслуживаться, а также подлежать замене через соответствующие интервалы времени (устанавливаемые в соответствии с критичностью фильтра). Квалификация может выполняться самим производителем, или поставщиком, или производителем фильтра. В случае замены фильтр должен подвергаться испытанию на целостность.

5.18. Надлежащие очистка и хранение оборудования необходимы для предотвращения риска контаминации продуктов. По возможности необходимо использовать одноразовые чистящие средства. Процедуры очистки или деконтаминации, используемые в отношении многоразового оборудования, контактирующего с препаратом, должны быть валидированы, как описано в разделе 10.2 настоящей части.

5.19. Операции по ремонту и обслуживанию оборудования не должны представлять какой-либо опасности для качества продукции. Насколько возможно, операции по обслуживанию и ремонту необходимо выполнять за пределами чистой зоны. Если операции по ремонту или очистке проводятся в чистой зоне, производство нельзя возобновлять, пока не будет подтверждено, что зона была надлежащим образом очищена и восстановлено требуемое состояние производственной среды.

5.20. В случае если требуется свести к минимуму риск перекрестной контаминации, необходимо ввести ограничения на перемещение оборудования. Как правило, оборудование не должно перемещаться из зоны высокого риска в другие зоны или между зонами высокого риска (например, оборудование, используемое для работы с клетками от инфицированных доноров или работы с онколитическими вирусами). В случае если оборудование было перемещено, необходимо принять соответствующие меры для исключения риска перекрестной контаминации. Необходимо также пересмотреть статус квалификации перемещенного оборудования.

6. Документация

6.1. Общие принципы

6.10. Надлежащая документация является неотъемлемой частью системы качества и ключевым элементом требований правил надлежащей производственной практики. Основная цель используемой системы документации должна заключаться в установлении, контроле, мониторинге и регистрации всей деятельности, способной прямо или косвенно повлиять на качество лекарственных средств. Также должны храниться записи, необходимые для обеспечения прослеживаемости.

6.11. Существуют два основных типа документации, относящейся к системе обеспечения качества: спецификации и (или) инструкции (включая технические требования, стандартные операционные процедуры (СОП) и контракты) и записи и (или) отчеты.

6.12. Документация может существовать в разных формах, в том числе на бумажных, электронных и фотографических носителях или в виде видеозаписи.

6.13. Независимо от формы хранения данных должны быть внедрены соответствующие средства контроля для обеспечения целостности данных, включая:

(i) принятие мер по защите данных от случайной утраты или повреждения, путем применения таких методов, как дублирование или резервное копирование и перенос данных в другую систему хранения;

(ii) принятие мер по защите данных от несанкционированного вмешательства или манипуляций. Должны быть предусмотрены физические и (или) логические средства контроля, обеспечивающие доступ к компьютеризированной системе только лицам, имеющим соответствующие полномочия. Подходящие методы предотвращения

несанкционированного входа в систему могут включать в себя в том числе, использование ключей, пропусков, личных кодов с паролями, биометрических данных или ограниченный доступ к компьютерному оборудованию и зонам хранения данных. Степень мер контроля в области безопасности зависит от критичности компьютеризированной системы;

(iii) принятие мер по обеспечению точности, полноты, доступности и разборчивости документов на протяжении всего периода их хранения.

6.14. Содержание документов не должно допускать двусмысленного толкования.

6.15. В случае, если различные производственные этапы выполняются в разных местах и за них отвечают разные уполномоченные лица, допускается вести отдельные производственные досье, ограничиваясь в них информацией, относящейся к деятельности в этих местах.

6.2. Спецификации и инструкции

6.16. Спецификации на материалы и готовый препарат, а также производственные инструкции предназначены для обеспечения соответствия требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование, постоянства характеристик лекарственного препарата (соответствующей стадии разработки) и требуемого уровня качества. Спецификации и инструкции необходимо оформить документально, они должны быть понятными и подробными.

6.17. Документы, содержащие спецификации и инструкции (включая изменения к ним), должны быть утверждены, подписаны лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Должна быть

определена дата вступления в силу. Необходимо исключить использование устаревших версий.

6.18. Спецификации и инструкции необходимо периодически пересматривать во время разработки лекарственного препарата и в пострегистрационный период и обновлять по мере необходимости. Каждая новая версия должна учитывать последние данные, текущую используемую технологию, а также одобренные уполномоченным органом требования регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Также необходимо предусмотреть обеспечение прослеживаемости по отношению к предыдущей версии документа.

6.19. Основания для изменений должны фиксироваться, а последствия изменений для качества, безопасности или эффективности препарата и, если применимо, для любого продолжающегося доклинического исследования или любых клинических исследований должны расследоваться и оформляться документально. Изменения требований к производству согласованных в регистрационном досье, необходимо представлять в уполномоченные органы государства-члена (в соответствии с процедурой внесения изменений в регистрационное досье). Существенные изменения производственного процесса, исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата также требуют одобрения с уполномоченными органами в соответствии с актами органов Союза в сфере проведения клинических исследований.

6.20. По меньшей мере необходимо документировать следующее:

(i) спецификации на исходное сырье, в том числе:

описание исходного сырья, включая указание присвоенного наименования, и любую другую информацию, необходимую для предотвращения рисков ошибок (например, использование внутренних кодов). Кроме того, в отношении исходного сырья биологического

происхождения необходимо также описать (привести) идентификацию видов или видовой принадлежности и анатомического окружения (например, анатомическая структура, микроокружение ткани и (или) органа), из которых происходят материалы;

в отношении критического исходного сырья (например, сывороток, факторов роста, ферментов (например, трипсина), цитокинов) требования к качеству в целях обеспечения его пригодности для целевого использования, а также критерии приемлемости (согласно разделу 7.2 настоящей части). Необходимо хранить требования к качеству, согласованные с поставщиками (требования к качеству исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов приведены в разделе 7.2 настоящей части);

инструкции по отбору проб и испытаниям (согласно разделам 7.2, 12.2 и 12.3 настоящей части);

условия хранения и максимальный период хранения;

условия транспортирования и меры предосторожности;

(ii) спецификации на исходные материалы, в том числе:

описание исходных материалов, включая любую соответствующую информацию, требуемую для предотвращения рисков ошибок (например, использование внутренних кодов). В отношении исходных материалов человеческого происхождения необходимо также описать (привести) идентификацию источника биологического материала (донора) и анатомическое окружение, в котором получены клетки, ткани или вирус (или идентификацию клеточной линии, главного банка клеток или посевной культуры);

требования к качеству в целях обеспечения пригодности для целевого использования (согласно разделу 7.3 настоящей части).

Необходимо хранить контракты и требования к качеству, согласованные с поставщиками;

инструкции по отбору проб и проведению испытаний (согласно разделам 7.3, 12.2 и 12.3 настоящей части);

условия хранения и максимальный срок хранения;

условия транспортирования и меры предосторожности;

(iii) если применимо, спецификации на промежуточные и нефасованные продукты (обеспечив доступность этих спецификаций), включая критерии выпуска и максимальный срок хранения;

(iv) спецификации на первичные упаковочные материалы, включая критерии выпуска;

(v) если применимо, спецификации на другие материалы, которые используются в процессе производства и могут оказывать критичное влияние на качество (например, медицинские изделия, используемые в составе комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата, материалы и расходные материалы, имеющие собственную биологическую активность, посредством которой они могут оказывать влияние на клетки (такие как планшеты или гранулы, покрытые моноклональными антителами));

(vi) определение серии (продукты, полученные из разных исходных материалов, следует рассматривать как отдельные серии);

(vii) производственные инструкции (включая описание основного используемого оборудования) и внутрипроизводственные контроли;

(viii) спецификации на готовые препараты, в том числе:

наименование лекарственного препарата или идентификация продукта (код);

описание лекарственной формы;

инструкции по отбору проб и проведению испытаний (согласно разделам 12.2 и 12.3 настоящей части);

качественные и количественные показатели с указанием критериев приемлемости;

условия хранения и транспортирования и меры предосторожности. Особое внимание следует уделить требованиям спецификации на стадии криоконсервации, если применимо (например, скорости изменения температуры во время замораживания или размораживания готового лекарственного препарата) в целях обеспечения качества лекарственного препарата;

срок годности (срок хранения);

(ix) если применимо, стратегия контроля в случаях, когда результаты испытаний исходных материалов, промежуточных продуктов и (или) готового лекарственного препарата отсутствуют до выпуска лекарственного препарата (согласно разделу 11.3.2 настоящей части);

(x) инструкции по упаковке каждого препарата. Особое внимание следует уделить обеспечению прослеживаемости препарата. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов идентификационный код донации, присвоенный в учреждениях по забору крови и тканей, необходимо указать на наружной упаковке или на первичной упаковке (при отсутствии наружной упаковки) в соответствии с Требованиями к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 76.

Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты. Файл спецификаций и инструкций на лекарственный препарат (product specification file)

6.21. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов степень детализации спецификаций и инструкций должна быть усовершенствована с учетом вида препарата и стадии его разработки. С учетом процесса изменений, усовершенствование процесса производства и контролей качества, типичных для исследуемых препаратов, необходимо обеспечить достаточность полноты документирования в целях идентификации специфических характеристик каждой серии. Недостаточное установление специфических характеристик может препятствовать приемлемости результатов клинического исследования высокотехнологичных лекарственных препаратов в целях их последующей регистрации.

6.22. В случае если препараты ослепляются, файл спецификаций на высокотехнологичный лекарственный препарат (помимо спецификаций и инструкций) должен содержать соответствующую документацию о системе, используемой для обеспечения ослепления. Такая система должна обеспечивать достижение и поддержание ослепления, позволяя при этом идентифицировать высокотехнологичный лекарственный препарат в необходимых случаях. Необходимо подтверждать эффективность процедур ослепления.

6.23. Копия заказа на производство и копия утвержденной маркировки (этикетки) должна храниться в составе файла спецификаций на высокотехнологичный лекарственный препарат. Поскольку файл спецификаций на лекарственный препарат обычно подвергается изменениям, в заказе на производство особое внимание необходимо

уделить идентификации той версии файла спецификаций на лекарственный препарат, которой должен придерживаться производитель.

6.24. Информация, содержащаяся в файле спецификаций на лекарственный препарат, должна формировать основу для оценки пригодности сертификации и выпуска конкретной серии уполномоченным лицом и должна быть доступна ему.

6.3. Записи и отчеты

6.25. Записи служат доказательством соблюдения соответствующих спецификаций и инструкции соблюдались. На каждом этапе необходимо делать записи или дополнять их в момент совершения каждого действия. Любое изменение в записи должно быть одобрено, подписано и датировано авторизованными лицами.

6.26. Степень документирования будет варьировать в зависимости от препарата и стадии его разработки. Записи должны обеспечивать прослеживаемость всей истории серии. Дополнительно записи или отчеты должны служить основой для оценки пригодности для сертификации и выпуска конкретной серии. Как минимум должно быть задокументировано следующее:

(i) записи о приемке каждой поставки исходного сырья, исходного материала, нефасованного продукта, промежуточного продукта, а также материалов первичной упаковки. Записи о приемке должны включать в себя:

наименование материала в товарной накладной и на контейнерах, а также любое внутрипроизводственное наименование и (или) внутренний код;

наименования поставщика и производителя;

номер серии производителя или кодовый номер;

общее количество полученных материалов;

дату приемки;

уникальный номер серии, присвоенный после приемки;

любой значимый комментарий;

(ii) запись по производству серии необходимо хранить для каждой произведенной серии. Такая запись должна содержать следующую информацию:

наименование лекарственного препарата и номер серии продукции;

даты и время начала и завершения критических стадий процесса производства, а также основных промежуточных стадий;

количество и номер серии каждого исходного материала;

количество и номер серии критического исходного сырья;

если применимо, количество и номер серии других материалов, которые используются в производственном процессе и могут оказывать критическое влияние на качество (например, медицинские изделия, используемые в составе комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата, материалы и расходные материалы, имеющие собственную биологическую активность, посредством которой они могут оказывать влияние на клетки (такие как планшеты или гранулы, покрытые моноклональными антителами));

подтверждение того, что очистка линии выполнена до начала производственных операций;

идентификационные данные оператора (операторов) (например, инициалы или другая система идентификации) каждой существенной стадии производства, а также при необходимости сведения о лице, проверившем выполнение каждой из этих операций;

записи по внутрипроизводственному контролю;

идентификация чистого помещения и основного используемого оборудования;

выход препарата, получаемый на соответствующих стадиях производства, и сведения об особых проблемах, включая их подробное описание, с подписанным разрешением на любое отклонение от производственных инструкций;

(iii) результаты выпускающего контроля;

(iv) записи по мониторингу производственной среды;

(v) программа по продолжению исследований стабильности в соответствии с разделом 12.4 настоящей части (в отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов);

(vi) необходимо записывать результаты самоинспекций. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций, и, если применимо, предложения по определению корректирующих действий. Отчет о проведенных корректирующих действиях необходимо оформить документально.

6.27. Любые отклонения необходимо регистрировать, расследовать и проводить в отношении их устранения соответствующие корректирующие действия.

6.4. Другая документация

6.28. Необходимо документировать политики и процедуры, реализуемые производителем в целях обеспечения качества лекарственного препарата, включая:

(i) квалификацию помещений и оборудования;

(ii) валидацию процесса производства (валидация процесса производства исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов проводится в соответствии с разделом 10.3 настоящей части);

(iii) валидацию соответствующих аналитических методов;

(iv) техническое обслуживание и калибровку оборудования;

(v) процедуры очистки;

(vi) мониторинг производственной среды;

(vii) расследования отклонений и несоответствий;

(viii) процедуры по работе с претензиями к качеству и отзывом лекарственных препаратов.

6.29. Необходимо хранить регистрационные журналы оборудования, используемого для критических стадий производства и испытаний.

6.30. Документацию об указанных в пункте 6.28 настоящего подраздела политиках и процедурах необходимо актуализировать в соответствии со стадией разработки лекарственного препарата. Если документация для клинических исследований фаз I и I/II содержит неполную информацию, необходимо дополнить документацию на более поздних фазах разработки.

6.31. Мастер-файл производственной площадки необходимо составлять для каждой площадки, которая участвует в производстве зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов. Мастер-файл производственной площадки должен содержать высокоуровневое описание помещений, выполняемых на площадке действий и внедренной системы качества (производителям следует учитывать положения принципы, установленные в главе I части III настоящих Правил).

6.5. Архивирование документов

6.32. Документацию на серию (документы в виде записей по производству серии, результаты выпускающих испытаний, а также, если

применимо, любые данные об отклонениях, связанных с лекарственным препаратом) необходимо хранить в течение 1 года по истечении срока годности (срока хранения) серии, к которой она относится, или по меньшей мере 5 лет после сертификации серии уполномоченным лицом в зависимости от того, что дольше, если это не противоречит положениям раздела 6.6 настоящей части. В отношении исследуемых лекарственных препаратов документацию о серии необходимо хранить в течение по меньшей мере 5 лет после завершения или официального прекращения проведения последнего клинического исследования, в котором использовалась серия.

6.33. Некоторые данные, касающиеся документации о серии, допускается хранить в отдельном файле при условии, что они доступны и однозначно связаны с соответствующей серией.

6.34. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающую информацию регистрационного досье, необходимо хранить на протяжении срока действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата. Вместе с тем допускается удалять определенную документацию (например, исходные данные, обосновывающие валидационные отчеты или отчеты о стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Обоснование этого необходимо оформить документально. При этом необходимо учитывать требования по архивированию документации о серии.

6.6. Данные о прослеживаемости

6.35. Должна быть создана система, обеспечивающая двустороннее прослеживание клеток и тканей, содержащихся в высокотехнологичном

лекарственном препарате, с момента донации до производства и доставки готового препарата реципиенту. Необходимо внедрить такую систему, в которую можно вносить данные вручную или электронно, с начала производства серий для клинического применения.

6.36. В данные о прослеживаемости необходимо включить информацию об исходных материалах и всех веществах, контактирующих с клетками или тканями. Настоящий подраздел описывает разновидность и объем данных, которые обязаны собирать и хранить производители высокотехнологичных лекарственных препаратов.

6.37. Производитель как минимум 30 лет после истечения срока годности (срока хранения) высокотехнологичного лекарственного препарата (если в соответствии с регистрационным удостоверением не требуется более длительный период) должен обеспечить сохранение следующих данных:

(i) идентификационный код донации, полученный от учреждения по забору крови или тканей. В случае использования клеток и тканей, на которые не распространяются требования законодательства государств-членов в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов (например, клеточных линий или банков клеток, импортируемых из третьих стран), необходимо хранить сведения, позволяющие идентифицировать донора;

(ii) внутренний код (или другая система идентификации), присвоенный производителем для однозначной идентификации тканей или клеток, используемых в качестве исходных материалов на протяжении всего производственного процесса. Внутренний код должен прослеживаться до момента выпуска серии. Производитель обязан обеспечить связь между внутренним кодом и идентификационным кодом

донации. При использовании исходных материалов, на которые не распространяются требования законодательства государств-членов в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов, необходимо всегда обеспечивать связь между внутренним кодом и идентификационными данными донора;

(iii) идентификационные данные (включая номер серии) критического исходного сырья и других веществ, соприкасающихся с клетками или тканями, используемыми в качестве исходных материалов, способных оказать существенное влияние на безопасность готового высокотехнологичного лекарственного препарата (например, реагенты биологического происхождения, каркасы, матрицы). В отношении биологических материалов дополнительно необходимо указать идентификационные данные поставщика, а также вид животного и анатомическую среду, из которых происходят материалы;

(iv) если применимо, идентификационные данные (включая номер серии) всех других действующих веществ, содержащихся в высокотехнологичных лекарственных препаратах.

6.38. Если в качестве исходных материалов высокотехнологичных лекарственных препаратов используются ксеногенные клетки, сведения, позволяющие идентифицировать животное-донор, необходимо хранить в течение 30 лет с даты истечения срока годности (срока хранения) препарата.

6.39. Данные о прослеживаемости необходимо хранить в качестве документов, подлежащих аудиту. Данные о прослеживаемости допускается хранить отдельно от записи по производству серии при условии, что они доступны и однозначно связаны с соответствующим лекарственным продуктом. Система хранения должна обеспечивать

быстрый доступ к данным о прослеживаемости в случае возникновения нежелательной реакции у пациента.

6.40. По письменному соглашению ответственность за архивирование данных о прослеживаемости может быть передана держателю регистрационного удостоверения или спонсору.

7. Исходное сырье и исходные материалы

7.1. Общие принципы

7.10. Качество исходных сырья и материалов является ключевым фактором, который следует учитывать при производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов. Особое внимание необходимо уделить недопущению контаминации и свести к минимуму, насколько это возможно, изменчивость исходных сырья и материалов. Спецификации, относящиеся к препарату (например, частные фармакопейные статьи, спецификации в регистрационном досье или досье на клиническое исследование), устанавливают, могут ли исходные сырье и материалы иметь определенный уровень бионагрузки или должны быть стерильными перед введением в производственный процесс. Перед введением исходных сырья и материалов в производственный процесс необходимо проверить их соответствие применимым требованиям.

7.11. Для минимизации бионагрузки, связанной с заготовкой живых тканей и клеток, может требоваться использование противомикробных средств. Однако использование противомикробных средств не заменяет требование обеспечить асептическое производство. В случае использования противомикробных средств их необходимо удалить как можно скорее, если только их присутствие в готовом препарате

специально не предусмотрено в регистрационном досье или досье на клиническое исследование (например, антибиотики, являющиеся частью матрицы готового препарата). Необходимо обеспечить, чтобы антибиотики или противомикробные средства не искажали результатов испытания на стерильность и не присутствовали в готовом препарате (если только они специально не предусмотрены в регистрационном досье или досье на клиническое исследование) (общая фармакопейная статья 2.1.6.1. «Стерильность» Фармакопеи Союза по испытаниям на стерильность описывает случаи, когда допускается использование нейтрализующих веществ в отношении препаратов, содержащих антибиотики).

7.2. Исходное сырье

7.12. Исходное сырье должно иметь соответствующее качество с учетом его целевого назначения. В частности, необходимо продемонстрировать пригодность ростовых свойств питательных сред для их целевого назначения.

7.13. Насколько возможно, исходное сырье, используемое в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, должно соответствовать общей фармакопейной статье 2.3.19.5. «Исходное сырье биологического происхождения, используемое в производстве лекарственных средств клеточной и генной терапии» Фармакопеи Союза. Хотя исходное сырье должно быть фармацевтического качества, допустимо, что в некоторых случаях доступны только материалы исследовательского класса. Необходимо оценить риски использования материалов исследовательского класса (включая риски для непрерывности поставок при производстве бóльшего количества препарата). Дополнительно необходимо обеспечить пригодность

подобного исходного сырья для целевого назначения, в том числе при помощи испытаний (например, функциональных испытаний, испытаний на безопасность).

7.14. Спецификации на исходное сырье необходимо устанавливать в соответствии с разделом 6.2 настоящей части. В отношении критического исходного сырья спецификации должны включать в себя требования к качеству для обеспечения пригодности для целевого назначения, а также критерии приемлемости. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов указанные требования к качеству должны быть согласованы с поставщиком (поставщиками) («согласованные спецификации»). В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов технические спецификации на критичное исходное сырье должны быть согласованы с поставщиками во всех возможных случаях. Оценку того, является ли некоторое исходное сырье критическим, должен выполнять производитель (спонсор или держатель регистрационного удостоверения) с учетом специфических рисков. Принимаемые решения необходимо оформить документально. Согласованные спецификации должны учитывать аспекты производства, испытаний и контроля, а также другие аспекты обращения и реализации. Установленные спецификации должны соответствовать требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

7.15. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан проверять соответствие материалов поставщика согласованным спецификациям. Уровень контроля и дальнейшие испытания производителем должны быть соразмерны рискам, которые несут отдельные материалы. Допускается использование сертификата анализа поставщика в случае должного понимания всех рисков и

принятия мер для их устранения или снижения до приемлемого уровня (например, квалификация поставщиков). В отношении исходного сырья, разрешенного в качестве лекарственных препаратов в Союзе (например, цитокины, сывороточный альбумин человека, рекомбинантные белки), сертификат анализа поставщика не требуется. Во всех возможных случаях необходимо использовать зарегистрированные лекарственные препараты.

7.16. Необходимо оценить риск контаминации исходного сырья биологического происхождения во время его продвижения по цепи поставок, уделяя особое внимание вирусной и микробной безопасности и губчатой энцефалопатии (ГЭ). Необходимо соблюдать требования общей фармакопейной статьи 2.3.19.2. «Продукты с риском передачи губчатой энцефалопатии животных» Фармакопеи Союза. Если существует потенциальный риск контаминации микоплазмой, связанный с исходным сырьем, производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан отфильтровать материал перед его использованием (фильтр 0,1 мкм), если только поставщик исходного сырья не представил подтверждения, что исходное сырье испытано и не содержит микоплазму.

7.17. Необходимо также учитывать риск загрязнения другими материалами, вступающими в непосредственный контакт с производственным оборудованием или препаратом (например, среды, используемые для испытаний по моделированию процесса, и лубриканты, которые могут контактировать с препаратом).

7.18. Исходное сырье в зоне хранения должно быть соответствующим образом маркировано. Маркировка (этикетки) критического исходного сырья должна содержать как минимум следующие сведения:

(i) внутрипроизводственное наименование и внутренний (справочный) код (если применимо);

(ii) номер серии, присвоенный при приемке;

(iii) условия хранения;

(iv) статус содержимого (например, в карантине, на испытании, выпущен, отклонен);

(v) дата истечения срока годности (срока хранения) или дата, после которой необходимо проведение повторных испытаний.

7.19. Если используются полностью компьютеризированные системы, допускается использование сведений, указанных в подпунктах «i» – «v» пункта 7.18 настоящей части, в нечитаемой форме на маркировке (этикетке). Разрешается использовать автоматизированные системы (например, штрих-коды).

7.20. Необходимо использовать исключительно исходное сырье, утвержденное к выпуску лицом, ответственным за контроль качества.

7.21. Производитель обязан внедрить соответствующие меры для обеспечения прослеживаемости критического исходного сырья для облегчения отзыва препаратов при необходимости.

7.3. Исходные материалы

7.22. Донация, заготовка и испытания тканей и клеток человека, используемых в качестве исходных материалов, должны соответствовать законодательству государства-члена или третьих стран в сфере донорства органов и тканей, в которых выполняются эти действия. В отношении клеток, получаемых из крови, необходимо соблюдать требования законодательства государства-члена или третьих стран в сфере донорства крови и ее компонентов. Необходимо проверить

разрешение или лицензию поставщика исходных материалов на осуществление указанной деятельности.

7.23. Если клетки или ткани используются вне сферы применения законодательства государств-членов или третьих стран в сфере донорства клеток, тканей или крови (например, клеточные линии или банки клеток, созданные в третьих странах, или клетки, заготовленные до вступления законодательства в силу), производитель (или, в соответствующих случаях, спонсор, или держатель регистрационного удостоверения) обязан принять соответствующие меры, чтобы обеспечить их качество, безопасность и прослеживаемость в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

7.24. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов (или, в соответствующих случаях, спонсор, или держатель регистрационного удостоверения) обязан установить требования к качеству исходных материалов (спецификации), которые необходимо согласовать с поставщиком (поставщиками). Такие согласованные спецификации должны охватывать аспекты производства, испытаний и контроля, хранения, а также, при необходимости, другие аспекты обращения и реализации. В зависимости от характеристик препарата могут требоваться дополнительные испытания, не предусмотренные законодательством государств-членов или третьих стран в сфере донорства клеток, тканей или крови. Согласованные спецификации должны соответствовать требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

7.25. Производитель обязан проверять соответствие материалов поставщика согласованным спецификациям. Уровень контроля и дальнейшие испытания производителем высокотехнологичных

лекарственных препаратов должны быть соразмерны рискам, связанным с отдельными материалами.

7.26. Учреждения по забору крови и тканей, имеющие разрешение уполномоченного органа государства-члена и контролируемые в соответствии с законодательством государства-члена в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов, не требуют проведения производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов дополнительных аудитов соответствия требованиям законодательства в указанной сфере государства-члена или третьей страны, на территориях которых расположены учреждения по забору крови и тканей. Несмотря на это, необходимо, чтобы соглашение между производителем и учреждением по забору крови и тканей предусматривало возможность проведения производителем аудита учреждения по забору крови и тканей. В случае если согласованные спецификации предусматривают требования, которые предполагают, что учреждение по забору и крови и тканей обязано осуществлять дополнительную деятельность, помимо разрешенной или контролируемой уполномоченным органом в соответствии с законодательством в сфере донорства клеток, крови и тканей (например, дополнительные испытания), необходимо осуществлять полноценный надзор в отношении дополнительных требований.

7.27. Помимо спецификаций на исходные материалы соглашение между производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов (или, в соответствующих случаях, спонсором, или держателем регистрационного удостоверения) и поставщиком (включая учреждения по забору крови и тканей) должно содержать четкие положения о передаче сведений об исходных материалах, в том числе результатов испытаний, выполненных поставщиком, данных о

прослеживаемости и сведений о здоровье донора, которые могут поступить после поставки исходных материалов и которые способны оказать влияние на качество или безопасность высокотехнологичных лекарственных препаратов, производимых из них.

7.28. Необходимо оценить риск контаминации исходных материалов при их продвижении по цепи поставок, уделяя особое внимание вирусной и микробной безопасности и губчатой энцефалопатии (ГЭ). Необходимо соблюдать требования общей фармакопейной статьи 2.3.19.3. «Минимизация риска контаминации лекарственных средств инфекционными агентами прионных заболеваний» Фармакопеи Союза или соответствующей фармакопейной статьи фармакопеи государства-члена.

7.29. Необходимо использовать исключительно исходные материалы, утвержденные к выпуску лицом, ответственным за контроль качества.

7.30. Если получение результатов испытаний, требуемых для выпуска исходных материалов, занимает длительное время (например, испытание на стерильность), допускается начать обработку исходных материалов до получения результатов таких испытаний. Необходимо учесть влияние и оценить риск (согласно принципам управления рисками для качества) использования таких не прошедших испытания исходных материалов на иные серии продукции в случае возможного выявления несоответствия в последующем. В подобных случаях готовый препарат допускается выпускать только при условии, что результаты таких испытаний удовлетворительны, если только не приняты соответствующие меры по снижению риска (в том числе в соответствии с разделом 11.3.2 настоящей части).

7.31. Исходные материалы в зоне хранения должны быть должным образом маркированы. На маркировке (этикетках) необходимо указать следующие сведения:

(i) внутрипроизводственное наименование и внутренний (справочный) код (если применимо);

(ii) номер серии, присвоенный при приемке;

(iii) условия хранения;

(iv) статус содержимого (например, в карантине, на испытании, выпущен, отклонен);

(v) дата истечения срока годности (срок хранения) или дата, после которой необходимо проведение повторных испытаний.

7.32. Если используются полностью компьютеризированные системы, указанные в подпунктах «i» – «v» пункта 7.31 настоящей части сведения необязательно должны быть в читаемой форме на маркировке (этикетке). Разрешается использовать автоматизированные системы (например, штрих-коды).

Обработка исходных материалов

7.33. Качество высокотехнологичных лекарственных препаратов зависит от качества исходных материалов. Клетки и ткани человеческого происхождения должны соответствовать требованиям законодательства государств-членов в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов. Дальнейшие их обработка и производство должны происходить в условиях надлежащей производственной практики.

7.34. Вместе с тем, если необходимы такие стадии, как промывка или консервация, чтобы сделать клетки или ткани доступными, они также должны выполняться в учреждении по забору крови и тканей в

соответствии с законодательством государств-членов в сфере донорства органов и тканей, а также крови и ее компонентов.

7.35. В исключительных случаях допускается, чтобы производство высокотехнологичных лекарственных препаратов начиналось с доступных клеток или тканей, когда некоторые первоначальные стадии обработки и производства выполнены в условиях, не соответствующих требованиям надлежащей производственной практики, при условии, что невозможно заменить такой материал материалом, производство которого соответствует требованиям надлежащей производственной практики. Использование клеток, которые были разделены или изолированы и законсервированы в условиях, не соответствующих требованиям надлежащей производственной практики для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов, должно оставаться исключением и допускается, только если был проведен анализ рисков для идентификации требований к испытаниям, необходимым для обеспечения качества исходного материала. Ответственность за качество, а также его влияние на профиль безопасности и эффективности препарата несет производитель высокотехнологичного лекарственного препарата (и (или), в соответствующих случаях, спонсор, или держатель регистрационного удостоверения), даже если действия осуществлялись подрядчиком. Разрешение на выпуск подобных клеток и тканей для использования в производственном процессе должно быть выдано лицом, ответственным за контроль качества, после проверки их качества и безопасности. Уполномоченный орган государства-члена должен согласовать стратегию контроля в рамках экспертизы лекарственных препаратов при регистрации или экспертизы лекарственных препаратов при выдаче разрешения на проведение клинического исследования.

7.36. В отношении векторов и голых плазмид, используемых в качестве исходных материалов для производства генотерапевтических лекарственных препаратов, принципы надлежащей производственной практики применяются, начиная с системы банков, используемой для производства вектора, или плазмиды, используемой для переноса генов.

Дополнительные требования к использованию ксеногенных клеток и тканей

7.37. Использование ксеногенных клеток и тканей в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов несет дополнительные риски передачи известных и неизвестных патогенов человеку, включая потенциальный риск возникновения новых инфекционных заболеваний. Отбор животных-доноров должен строго контролироваться. Животные-доноры (животные-источники) должны быть здоровыми, свободными от специфической патогенной микрофлоры (SPF) и выращенными в SPF-условиях, включающих мониторинг состояния здоровья. Животное-донор (животное-источник) должно быть выведено в закрытом объекте (в неволе), специально предназначенном для этой цели. В производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов не допускается использование ксеногенных клеток и тканей, полученных от диких животных или животных со скотобоен. Не допускается использование клеток и тканей, полученных от животных-основателей (животных организмов, несущих чужеродный ген).

7.38. Необходимо внедрить соответствующие меры для идентификации и предотвращения инцидентов, негативно сказывающихся на здоровье животных-доноров (животных-источников) или способных негативно повлиять на барьерный объект либо SPF-статус животных-доноров (животных-источников). Помимо соответствия

требованиям в отношении губчатой энцефалопатии необходимо мониторировать и регистрировать другие посторонние агенты, вызывающие опасение (зоонозные заболевания, заболевания животных-источников). При разработке программы мониторинга необходимо получить консультацию специалиста.

7.39. Случаи возникновения заболеваний в стаде необходимо расследовать с позиции пригодности контактных животных для их дальнейшего использования (в производстве, в качестве источников исходных сырья и материалов, в контроле качества и в испытаниях на безопасность). Принятые решения необходимо документировать.Должна быть принята процедура ретроспективного анализа, позволяющая принимать решение относительно пригодности биологически активного вещества или лекарственного средства, в состав которого входит или при производстве которого использовался такой животный материал в качестве исходного сырья или материала. Такой процесс принятия решений может предусматривать повторные испытания архивных проб от предыдущих заборов от того же животного-донора (где применимо) для установления последней отрицательной донации.

7.40. Период отмены терапевтических средств, использовавшихся для лечения животных-доноров (животных-источников), необходимо оформить документально и использовать для определения периода изъятия животных из программы.

8. Система посевных культур и банков клеток

8.10. Допускается использовать систему главных и рабочих посевных культур или банков клеток в отношении аллогенных препаратов, которые не требуют совместимости между донором и

пациентом. Вместе с тем создание посевных культур или банков клеток необязательно.

8.11. Если используются посевные культуры и банки клеток, включая главные и рабочие генерации, их необходимо создавать в соответствующих условиях, включая соответствие требованиям надлежащей производственной практики, которые предусмотрены настоящей частью. Это должно включать в себя должным образом контролируемую производственную среду для защиты посевной культуры и банка клеток, а также персонала, работающего с ними. Во время создания посевной культуры или банка клеток не допускается одновременная работа в той же зоне ни с каким другим живым или инфекционным материалом (например, вирусом, клеточными линиями или клеточными штаммами).

8.12. Количество генераций (удвоений, пассажей) должно соответствовать спецификациям в регистрационном досье или досье на клиническое исследование.

8.13. В отношении стадий, предшествующих генерации главных посевной культуры или банка клеток, необходимо располагать документацией, подтверждающей прослеживаемость и включающей вопросы, связанные с компонентами, использованными во время разработки с потенциальным влиянием на безопасность препарата (например, реагенты биологического происхождения), начиная с первоначального источника и генетической разработки, если применимо.

8.14. Вместе с тем необходимо признать, что могут отсутствовать исчерпывающие сведения о посевных культурах и банках клеток, созданных до вступления в силу Правил регистрации и экспертизы (6 мая 2017 г.). Использование исходных материалов, происходящих из таких посевных серий или банков клеток, допускается только в исключительных случаях и при условии, что установлено

достаточное количество характеристик для компенсации недостающей информации. Уполномоченные органы государств-членов должны согласовать соответствующие подходы к компенсации недостающей информации при проведении экспертизы регистрационного досье или рассмотрении заявления на проведение клинического исследования.

8.15. Испытание на безопасность и установление характеристик банков клеток являются важными для обеспечения однородности показателей от серии к серии и для предотвращения контаминации посторонними агентами. Посевные культуры и банки клеток необходимо хранить и использовать таким образом, чтобы свести к минимуму риски контаминации (например, хранить в паровой фазе жидкого азота в герметично закрытых контейнерах) или их изменения. Меры контроля для хранения разных посевов или клеток в одной и той же зоне или с использованием одного и того же оборудования должны предотвращать перепутывание и учитывать инфекционную природу материалов для предотвращения перекрестной контаминации.

8.16. Контейнеры для хранения должны быть герметично закрыты, четко промаркированы и храниться при соответствующей температуре. Необходимо вести журнал инвентарных запасов. Необходимо непрерывно контролировать температуру хранения, а записи сохранять. В зависимости от критичности необходимо предусмотреть использование систем тревоги. При использовании жидкого азота необходимо также контролировать его уровень. Необходимо оформить документально любые отклонения параметров хранения от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие и предупреждающие действия.

8.17. После создания банков клеток и главной и вирусной посевных культур необходимо соблюдать процедуры карантина и выпуска.

Доказательство стабильности и восстановления посевов и банков необходимо документировать, а записи вести так, чтобы можно было оценить тенденции. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов допускается применять последовательный подход, при котором начало исследований стабильности предшествует началу клинических исследований. Таким образом, необходимо располагать предварительными данными о стабильности (например, полученными с более ранних фаз разработки или из подходящих клеточных моделей), прежде чем препарат будет использован в клиническом исследовании. Данные о стабильности подлежат дополнению данными в реальном времени по мере проведения клинического исследования.

8.18. Контейнеры, извлекаемые из криохранилища, допускается возвращать на хранение только в том случае, если документально подтверждено, что поддерживались соответствующие условия.

8.19. Доступ к банкам клеток должен быть только у лиц, имеющих соответствующие полномочия.

Запас клеток

8.20. Препараты на основе клеток часто создаются из запаса клеток, полученного после ограниченного количества пассажей. В отличие от двухуровневой системы, состоящей из главного и рабочего банков клеток, количество производственных циклов из запаса клеток ограничено количеством аликвот, полученных после наращивания, и не охватывает весь жизненный цикл продукта. Изменения запаса клеток (включая внесение клеток от новых доноров) необходимо указать в регистрационном досье или досье на клиническое исследование, а также соблюдать условия, содержащиеся в нем.

8.21. Допускается разделять запасы и хранить разделенные запасы в разных местах, чтобы свести к минимуму риск полной потери. Контроль в таких местах должен обеспечивать выполнение требований, указанных в разделе 8 настоящей части.

8.22. При использовании запасов клеток работу с ними, их хранение и выпуск необходимо выполнять в соответствии с принципами, изложенными в пунктах 8.10 – 8.19 настоящей части.

Запасы или банки клеток и вирусных посевных материалов, созданные вне условий надлежащей производственной практики до вступления в силу Правил регистрации и экспертизы (6 мая 2017 г.)

8.23. Создание новых запасов или банков клеток и запасов вирусных посевных материалов необходимо выполнять в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики. В исключительных и обоснованных случаях допускается использование запасов клеток или банков клеток и вирусных посевных материалов, которые были созданы до вступления в силу Правил регистрации и экспертизы (6 мая 2017 г.) без полного соответствия требованиям надлежащей производственной практики. В таких случаях должен быть проведен анализ рисков для установления требований к испытаниям, необходимым для обеспечения качества исходного материала. Во всех случаях общую ответственность за качество, а также за его влияние на профиль безопасности и эффективности препарата несет производитель высокотехнологичного лекарственного препарата и (или) спонсор либо держатель регистрационного удостоверения.

8.24. Использование исходных материалов из запасов клеток или банков клеток и вирусных посевных материалов, созданных до вступления в силу Правил регистрации и экспертизы (6 мая 2017 г.) вне

условий надлежащей производственной практики, должно быть одобрено уполномоченным органом государств-члена в рамках экспертизы заявления о регистрации или заявления на проведение клинического исследования.

9. Производство

9.1. Общие принципы

9.10. Производственные операции, включая наполнение, упаковку и, если применимо, криоконсервирование, должны осуществляться в соответствии с четко определенными процедурами, разработанными для обеспечения качества продукта, постоянства производства (соответствующей стадии разработки), и согласно требованиям, установленным в соответствующем разрешении (лицензии) на производство лекарственных средств и регистрационном досье или досье на клиническое исследование.

9.11. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов знание и понимание продукта могут быть ограничены, особенно на ранних фазах клинических исследований (I и I/II фазы). Производственный процесс (включая контроли качества) нуждается в усовершенствовании по мере накопления знаний об этом процессе. На ранних стадиях разработки критически важно тщательно контролировать и оформлять документально производственный процесс. Производственный процесс и контроли качества должны совершенствоваться по мере разработки.

9.12. Производственные процессы и стратегии их контроля необходимо регулярно пересматривать и при необходимости совершенствовать. Во время ранних фаз клинических исследований

также важно учитывать стадии, необходимые для снижения изменчивости процесса и повышения воспроизводимости на разных стадиях жизненного цикла.

9.13. При утверждении любой новой производственной рецептуры или нового производственного процесса необходимо принимать меры для подтверждения их пригодности. Перед внедрением изменений в производство необходимо оценить их влияние на качество готового препарата и постоянство процесса производства (с учетом соответствующей стадии разработки). Любое изменение производственной рецептуры или метода производства необходимо осуществлять в соответствии с разделом 6.2 настоящей части.

9.14. Необходимо максимально избегать любых отклонений от инструкций или процедур (насколько это возможно). Если отклонение произошло, оно подлежит письменному одобрению ответственным лицом (после оценки его влияния на качество, безопасность и эффективность) с привлечением уполномоченного лица. Отклонения должны быть расследованы с целью установления первопричины и принятия корректирующих и предупреждающих действий в случае необходимости.

9.2. Операции с поступающими материалами и продуктами

9.15. Все операции с материалами и продуктами (такие как приемка и карантин, отбор проб, хранение, маркировка и упаковка) необходимо выполнять в соответствии с письменными процедурами или инструкциями и записывать. Стратегия контроля должна быть достаточной с учетом рисков.

9.16. Все поступающие материалы и продукты подлежат проверке, чтобы убедиться в соответствии заказу. Специальные требования к

исходному сырью и исходным материалам описаны в разделе 7 настоящей части. Для других материалов допускается использовать документацию, предоставленную третьей стороной (например, поставщиком), при условии, что все риски хорошо понимаются и приняты соответствующие меры для их устранения или снижения до приемлемого уровня (например, квалификация поставщиков). При необходимости проводятся проверка подлинности и (или) испытания.

9.17. Поступающие материалы и готовые препараты должны подвергаться физическому или административному карантину сразу после приемки или производства до их выпуска для применения или реализации.

9.18. Промежуточные и нефасованные продукты, закупаемые в качестве таковых, подлежат выпуску лицом, ответственным за контроль качества, прежде чем их можно будет использовать в производстве, после проверки соответствия актуальным спецификациям.

9.19. Все материалы и продукты должны храниться в соответствующих условиях для обеспечения их качества и в упорядоченном виде, чтобы обеспечить сегрегацию серий и ротацию запасов. Особое внимание следует уделять внедрению соответствующих мер для предотвращения перепутывания аутологичных препаратов и других выделенных препаратов (то есть препаратов, предназначенных для конкретных пациентов).

9.20. На протяжении всего времени производства все используемые материалы, контейнеры для нерасфасованной продукции, основные элементы оборудования и (при необходимости) используемые помещения должны быть маркированы или иным образом идентифицированы с указанием обрабатываемого продукта или

материала, его дозировки (где применимо) и номера серии. Где применимо, необходимо также указать стадию производства.

9.21. Информация на маркировке (этикетках), наносимых на контейнеры, оборудование или стены, двери, окна помещений, должна быть понятной и не допускать двусмысленного толкования. Допускается дополнительно использовать цветовую маркировку для обозначения статуса (например, «на карантине», «одобрено», «отклонено», «чистый»). Необходимо проверять совместимость этикеток с условиями хранения или производства (например, при ультранизких температурах хранения, в водяной бане).

9.22. Контейнеры следует очищать при необходимости. Повреждение контейнеров и любая другая проблема, которая может негативно сказаться на качестве материала, должны быть расследованы, зарегистрированы и доведены до сведения лица, ответственного за контроль качества.

9.3. Инженерные системы

9.3.1. Вода

9.23. Вода, используемая в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, должна быть соответствующего качества, поэтому необходимо проводить регулярные проверки, чтобы убедиться в отсутствии контаминации (химической и биологической, а также, если обосновано, эндотоксинами).

9.24. Необходимо тщательно соблюдать осторожность при обслуживании систем водоснабжения, чтобы не допустить риска роста микроорганизмов. В отношении воды для инъекций, производимой на площадке, особое внимание необходимо уделять предотвращению

микробного роста (например, за счет постоянной циркуляции при температуре выше 70° С).

9.25. Трубы для воды для инъекций, трубопровод для очищенной воды и, если обосновано, другие водопроводы должны подвергаться санитарной обработке в соответствии с письменными инструкциями, в которых указаны пределы микробной контаминации и меры, которые необходимо принять в случае их превышения. После любой химической санитарной обработки систем водоснабжения необходимо выполнить валидированную процедуру промывки для обеспечения эффективного удаления средства, используемого для санитарной обработки.

9.26. Использование фасованной воды для инъекций, соответствующей требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов, устраняет необходимость доказательства соответствия качества воды для инъекций в соответствии с пунктами 9.23 – 9.25 настоящего раздела.

9.3.2. Медицинские газы

9.27. Газы, используемые в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, должны быть соответствующего качества.

9.28. Если возможно, газы, вступающие в непосредственный контакт с препаратом во время производства, должны соответствовать Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – фармакопеям государств-членов. Использование газов технических классов необходимо подтверждать анализом рисков, а их качество описать в досье на клиническое исследование или в регистрационном досье.

9.29. Газы, поступающие на рабочее место в асептических условиях или контактирующие с препаратом, должны проходить через стерилизующие фильтры. Целостность критичных газовых фильтров

должна подтверждаться через соответствующие интервалы времени, которые должны быть научно обоснованы. В отношении серий, предназначенных для более чем одного пациента, критичные газовые фильтры должны испытываться перед выпуском серий. Жидкий азот, используемый для хранения клеток в закрытых контейнерах, не требует фильтрации.

9.3.3. Чистый пар

9.30. Вода, используемая при производстве чистого пара, должна быть соответствующего качества. Пар, используемый для стерилизации, должен быть надлежащего качества и не содержать добавок в количестве, которое могло бы вызвать контаминацию препарата или оборудования.

9.4. Предотвращение перекрестной контаминации во время производства

9.31. Перед началом любой производственной операции необходимо принять меры для обеспечения чистоты рабочей зоны и оборудования и отсутствия там любых исходных материалов, продуктов, остаточного количества продуктов или документов, не требующихся для текущей операции. Необходимо предотвращать перепутывание исходных материалов. Особые меры предосторожности необходимо принимать для недопущения перепутывания аутологичных материалов или других специализированных материалов.

9.32. На каждой стадии производства препараты и материалы необходимо защищать от микробной и другой контаминации (например, пирогенами и эндотоксинами, а также механическими включениями (стеклом и другими видимыми и невидимыми частицами)). Соответствующие меры необходимо также предусмотреть для защиты

приготовления растворов, буферов и других добавок от риска контаминации (или в пределах приемлемого уровня бионагрузки, предусмотренного в регистрационном досье или досье на клиническое исследование).

9.33. Риски перекрестной контаминации необходимо оценивать, учитывая характеристики препарата (например, биологические характеристики исходных материалов, способность выдержать методы очистки) и производственного процесса (например, использование процессов, располагающих к росту посторонних микробных контаминантов). Если стерилизация готового препарата невозможна, особое внимание необходимо уделить производственным стадиям, на которых существует возможность воздействия производственной среды (например, наполнение).

9.34. На всех стадиях производства, которые могут привести к нежелательному образованию аэрозолей (например, центрифугирование, работа под вакуумом, гомогенизация, обработка ультразвуком), необходимо предпринимать соответствующие меры предотвращения перекрестной контаминации. Особые меры предосторожности необходимо принимать при работе с инфекционными материалами.

9.35. Необходимо предусмотреть меры для предотвращения перекрестной контаминации, соразмерные идентифицированным рискам. Меры, которые можно рассматривать для предотвращения перекрестной контаминации, включают в себя в числе прочих:

(i) сегрегированные зоны (помещения);

(ii) выделение всего производственного объекта или автономной производственной зоны на основе кампаний (разделение по времени) с последующим процессом очистки с валидированной результативностью;

(iii) использование закрытых систем для обработки и передачи материала или продукта между оборудованием;

(iv) использование воздушных шлюзов и каскада давлений для ограничения распространения потенциального содержащегося в воздухе контаминанта в пределах определенной зоны;

(v) использование одноразовых технологий;

(vi) адекватные процедуры очистки. Процедура очистки (техника, количество стадий санитарной обработки и др.) должна быть усовершенствована с учетом конкретных характеристик продукта и производственного процесса. Необходимо использовать оценку риска для определения необходимых процедур очистки или деконтаминации, включая их частоту. Должна проводиться надлежащая очистка или деконтаминация как минимум между каждым выпуском серии. Процедуры очистки и деконтаминации должны быть валидированы в соответствии с разделом 10.2 настоящей части;

(vii) другие подходящие технические меры, такие как, выделение определенных частей оборудования (например, фильтров) к некоторому типу препаратов со специфичным профилем рисков;

(viii) другие подходящие организационные меры, такие как хранение защитной одежды внутри зон, в которых производятся препараты с высоким риском контаминации, принятие надлежащих мер по обращению с отходами, контаминированной промывной водой и загрязненной одеждой или введение ограничений на передвижение персонала.

9.36. Стратегия контроля является многогранной и должна учитывать все потенциальные риски, включая меры на уровне производственного объекта, оборудования и персонала, контроли исходного сырья и материалов, выполнение эффективных процедур

стерилизации и санитарной обработки, а также надлежащие системы мониторинга. Совокупность применяемых мер должна гарантировать отсутствие контаминации продуктов, производимых на производственной площадке. Недопустимо полагаться только на какой-либо конечный процесс или испытание готового препарата.

9.37. Эффективность принимаемых мер должна регулярно пересматриваться в соответствии с установленными процедурами. Такая оценка должна приводить к корректирующим и предупреждающим действиям, предпринимаемым по мере необходимости.

9.38. Случайная утечка, особенно живых организмов в непосредственное рабочее пространство, должна быстро и безопасно устраняться. Должны быть предусмотрены квалифицированные меры деконтаминации с учетом вида живого организма, используемого в производстве, а также рисков, присущих соответствующим биологическим материалам.

9.5. Асептическое производство

9.5.1. Общие принципы

9.39. Большинство высокотехнологичных лекарственных препаратов нельзя подвергать финишной стерилизации. В таких случаях производственный процесс необходимо осуществлять в асептических условиях (то есть в условиях, которые предотвращают микробную контаминацию). В отношении любой производственной активности, которая может подвергать препарат риску контаминации, необходимо принимать следующие меры.

9.40. (a) Производство должно осуществляться в чистых зонах соответствующего уровня чистоты производственной среды, а именно:

9.41. Производство в закрытой системе, в изоляторе или изоляторах с избыточным давлением: приемлема фоновая чистая зона класса D.

9.42. Изоляторы необходимо начинать использовать только после соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (в фоновой зоне) изолятора, режим дезинфекции изолятора, процесс переноса и целостность изолятора.

9.43. Необходимо в рутинном порядке проводить мониторинг, предусматривающий проведение частых испытаний на герметичность изолятора и узлов «перчатки – рукава». Перенос материалов в изолятор и из него является одним из наиболее вероятных потенциальных источников контаминации, поэтому необходимо предусмотреть соответствующие меры контроля.

9.44. Когда материалы помещают или извлекают из закрытой системы без асептического соединения (например, без использования стерильных коннекторов, использования фильтров), систему больше нельзя считать закрытой.

9.45. В исключительных случаях и при условии, что это должным образом обосновано (например, производство высокотехнологичного лекарственного препарата осуществляется в операционной и невозможно перенести производство за пределы чистого помещения в связи с очень коротким временем между донацией и введением препарата пациенту, при этом пациент также находится в операционной в ожидании введения препарата), закрытые системы допускается располагать в контролируемых, но не классифицированных условиях производственной среды. Условия операционной, в которой осуществляется производственная деятельность, должны быть надлежащими и достаточными для обеспечения качества и безопасности

препарата. Это допускается только в исключительных случаях и, при условии, что препарат ни в какой момент не должен подвергаться воздействию внешней среды (например, подтверждающие данные испытаний на герметичность (целостность) и проверки давления в оборудовании). Кроме того, необходимо подтвердить, что ожидаемая клиническая польза для пациента превышает риски, связанные с отсутствием классифицированной фоновой зоны.

9.46. Производство в открытой системе. В случаях, когда препарат подвергается воздействию производственной среды (например, работа в однонаправленном потоке воздуха), для асептического приготовления и наполнения требуется критическая чистая зона класса А с фоновой чистой зоной класса В.

9.47. Также применяются следующие принципы:

1) приготовление растворов, подлежащих стерилизующей фильтрации во время процесса, допускается выполнять в чистой зоне класса С;

2) в процессе производства вирусных векторов применяются следующие принципы:

а) фазу наращивания перед стерилизующей фильтрацией допускается выполнять в критичной чистой зоне класса А с фоновой чистой зоной класса С;

б) стерилизующую фильтрацию и наполнение необходимо выполнять в критичной чистой зоне класса А с фоновой чистой зоной класса В, если только не используется закрытая система со стерильными коннекторами.

9.48. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, используемых на очень ранней фазе клинического исследования или на стадии исследования проверки

правильности концепции (proof of concept), допускаются альтернативные подходы в условиях, указанных в разделе 2.3.4 настоящей части.

9.49. Использование таких технологий, как, например, обработка внутри стерильных утилизируемых наборов, инкубация в закрытых флаконах, мешках или ферментерах (если закрытые флаконы, мешки, ферментеры позволяют полностью изолировать препарат от производственной среды, они будут рассматриваться в качестве закрытых систем и будут применяться соответствующие принципы в отношении закрытых систем), в производственной среде класса C допускается в случае, если были внедрены надлежащие меры контроля для недопущения риска перекрестной контаминации (например, надлежащий контроль материалов, потоков персонала и классов чистоты). Особое внимание необходимо уделить тому, перемещаются ли впоследствии материалы в чистую зону более высокого класса.

9.50. (b) Материалы, оборудование и другие изделия, которые попадают в чистую зону, не должны привносить контаминацию. С этой целью необходимо использовать двусторонние стерилизаторы, вмонтированные в стену, или другие эффективные процедуры (например, H_2O_2-замки).

9.51. Стерилизация изделий и материалов в другом месте приемлема при условии, что процесс стерилизации валидирован и предусмотрена многослойная упаковка (количество слоев которой равно либо превышает количество стадий перемещений в чистую зону), а перемещение через воздушный шлюз происходит с соблюдением соответствующих мер предосторожности по санитарной обработке поверхностей. Среду для культивирования необходимо стерилизовать на месте использования, за исключением случаев, когда такая среда

культивирования поставляется готовой для использования (ранее простерилизованной поставщиком).

9.52. Если стерилизация изделий, материалов или оборудования невозможна, необходимо внедрить строго контролируемый процесс, чтобы минимизировать риски (например, обработку биопсии антибиотиками, стерильную фильтрацию исходного сырья, соответствующую дезинфекцию материалов). Эффективность процесса необходимо проверять через соответствующие интервалы времени.

9.53. (c) Добавление материалов или культур в ферментеры и другие емкости и отбор проб необходимо выполнять в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. Необходимо следить за тем, чтобы емкости были правильно соединены во время добавления материалов или культур либо отбора проб. По возможности необходимо использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линию для рутинного добавления газов, среды, кислот или щелочей, пеногасителей и др. в биореакторы.

9.54. Условия для отбора проб, добавлений и переносов образцов с векторами, способными к репликации, или материалов от инфицированных доноров должны предотвращать высвобождение вирусного или инфицированного материала.

9.5.2. Валидация асептического производства

9.55. Валидация асептического производства должна включать в себя тест моделирования процесса. Тест моделирования процесса асептического производства представляет собой выполнение производственного процесса с использованием стерильной среды для микробиологического роста и (или) плацебо (например, среды культивирования клеток, с подтвержденной способностью поддерживать

рост бактерий) для испытания на достаточность производственных процедур с целью предотвращения контаминации во время производства. Результаты и выводы необходимо записывать. Тест моделирования процесса должен как можно полнее отражать плановый производственный процесс и проводиться в тех же местах, где осуществляется производство. Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать все операции, выполняемые операторами в рамках открытых стадий процесса. Необходимо рассмотреть все потенциальные вмешательства и затруднения, которые могут возникнуть во время производственного процесса (например, ночную рабочую смену).

9.56. Допускается применение соответствующей имитационной модели (например, использование инструментов, альтернативных производственному набору («имитационные материалы»)) при условии ее надлежащего обоснования.

9.57. Допускается также разработать альтернативные подходы к стадиям, занимающим длительное время. Моделирование сокращенной продолжительности выполнения определенных операций (например, центрифугирование, инкубация) необходимо обосновывать с учетом их рисков. В некоторых случаях допускается разделение процесса на ключевые стадии, которые моделируются отдельно, при условии, что переходы между каждой стадией также оцениваются. Если для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов используется закрытая система, моделирование процесса должно включать в себя стадии, связанные с подключениями к закрытой системе.

9.58. В отношении производства различных видов высокотехнологичных лекарственных препаратов допускается применять матричный подход и (или) выбор крайних вариантов

(брекетинг). При применении выбора крайних вариантов (брекетинга) полному моделированию процесса подвергаются только образцы с крайними значениями определенных факторов дизайна. Этот подход также применяется в случае, если работа с разными препаратами похожа (одинаковые оборудование и стадии обработки). При матричном подходе допускается объединить наполнение питательными средами для разных высокотехнологичных лекарственных препаратов, имеющих общие стадии производства, при условии, что матричный подход учитывает ситуации «наихудшего случая». Использование выбора крайних вариантов (брекетинга) и матричного подхода вместе необходимо должным образом обосновать.

9.59. Наполненные контейнеры необходимо перевернуть, чтобы убедиться, что среда или плацебо касаются всех частей контейнера, укупорочных материалов, и затем инкубировать их. Выбор продолжительности и температуры инкубирования должен быть обоснован и соответствовать моделируемому процессу и выбранным среде или плацебо.

9.60. Необходимо идентифицировать все контаминанты из заполненных контейнеров. Результаты моделирования должны быть оценены, в частности, в отношении общего качества препарата и пригодности производственного процесса. Моделирование процесса должно подтвердить отсутствие роста. Любой обнаруженный рост необходимо расследовать. Если обнаруженный рост служит признаком потенциального системного сбоя, необходимо оценить потенциальное влияние среды на серии, произведенные после последнего успешного теста моделирования наполнения питательной средой, и выполнить корректирующие и предупреждающие действия.

9.61. Тест моделирования процесса в целях поддержания первоначальной валидации необходимо выполнять на трех последовательных удовлетворительных тестах моделирования для каждого производственного процесса.

9.62. Необходимо периодически повторять моделирование процесса (один цикл) для получения постоянной гарантии способности процесса и персонала обеспечивать асептическое производство. Периодичность необходимо определять на основе оценки рисков, которая должна проводиться не реже одного раза каждые шесть месяцев (для каждого процесса производства).

9.63. Вместе с тем в случае нечастого производства (то есть если интервал между производством двух серий превышает шесть месяцев) допускается выполнение теста моделирования процесса непосредственно перед производством очередной серии при условии, что результаты испытания моделирования процесса будут доступны до начала производства. В случае длительных периодов отсутствия производства (то есть более одного года) перед возобновлением производства необходимо выполнить валидацию в трех повторах.

9.64. При определении частоты теста наполнения питательной средой производитель обязан также оценивать соответствие испытания на наполнение средой для обучения операторов и их способности работать в асептической производственной среде (согласно разделу 3.2 настоящей части).

9.65. Моделирование процесса необходимо также выполнять в случаях, когда происходит любое значительное изменение процесса (например, модификация системы HVAC, оборудования и др.). В этом случае требуются три повтора.

9.5.3. Стерилизация

9.66. Применяемые процессы стерилизации должны быть подходящими с учетом специфических характеристик препарата. В случае если требуется стерилизация исходных материалов (например, химических матриц) и исходного сырья, а также вспомогательных веществ, необходимо обеспечить, чтобы применяемый процесс стерилизации (например, нагревание, облучение, фильтрация или химическая инактивация) был эффективен с точки зрения удаления контаминантов и при этом сохранялась активность исходных сырья и материалов, а также вспомогательных веществ.

9.67. Применяемый процесс (процессы) стерилизации необходимо валидировать. Особое внимание необходимо уделять в случае, если выбранный метод стерилизации не соответствует Фармакопее Союза. Требования к стерилизации приводятся в приложении № 1 к настоящим Правилам.

9.68. Растворы или жидкости, которые невозможно стерилизовать в окончательной упаковке, подлежат фильтрованию через стерильный фильтр с номинальным размером пор, равным 0,22 микрона (или менее), или по меньшей мере с эквивалентными свойствами по задерживанию микроорганизмов в предварительно стерилизованном контейнере.

9.69. Фильтр не должен оказывать негативного влияния на препарат (например, удаляя компоненты или выделяя в него вещества). Перед использованием необходимо проверить целостность стерилизующего фильтра, если есть подозрение, что фильтр мог быть поврежден в результате обработки, а также подтвердить ее сразу после использования с помощью испытания на линии с использованием соответствующего метода (например, «точка пузырька», диффузный

поток, испытание на проникновение воды или удержание давления). Если целостность фильтра проверить невозможно (например, небольшие размеры серий), допускается применить альтернативный подход, который должен основываться на оценке риска. Не допускается использовать один и тот же фильтр для разных серий. Кроме того, один и тот же фильтр не допускается использовать больше одного рабочего дня, если только такое использование не валидировано.

9.6. Прочие принципы выполнения работы

9.70. Вести мониторинг критических параметров качества необходимо через соответствующие интервалы в соответствии с периодичностью установленной регистрационным досье или разрешением на проведение клинического исследования. При наличии технической возможности, необходимо проводить непрерывный мониторинг ключевых параметров процесса (например, в биореакторах). Необходимо записывать и расследовать любые отклонения, а также оформлять документально принимаемые меры.

9.71. Необходимо выполнять и документировать любые необходимые контроли производственной среды согласно разделу 4.3.3 настоящей части.

9.72. Если используется хроматографическое оборудование, необходимо внедрить соответствующую стратегию контроля для матриц, держателей и вспомогательного оборудования (усовершенствована с учетом рисков) при производстве на основе кампаний и при производстве нескольких препаратов. Не рекомендуется повторно использовать одну и ту же матрицу на разных стадиях производства. Любое такое повторное использование необходимо подтверждать с помощью соответствующих валидационных данных. Необходимо установить критерии

приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции хроматографических колонок.

9.73. Если в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов используется ионизирующее излучение, необходимо соблюдать требования, предусмотренные приложением № 12 к настоящим Правилам.

9.7. Упаковка

9.74. Пригодность первичных упаковочных материалов необходимо обеспечивать, учитывая характеристики препарата и условий хранения (например, препараты, которые должны храниться при ультранизких температурах). Необходимо соблюдать требования спецификаций, содержащихся в регистрационном досье или досье на клиническое исследование.

9.75. Документирование в отношении подтверждения пригодности первичного упаковочного материала необходимо усовершенствовать в соответствии с фазой разработки. В случае производства зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо документально оформить выбор, квалификацию, одобрение и поддержание поставщиков первичных упаковочных материалов.

9.76. Высокотехнологичные лекарственные препараты необходимо должным образом упаковывать для поддержания качества препарата во время хранения, работы с ним и транспортирования. Особое внимание необходимо уделять укупорке контейнеров, чтобы обеспечить целостность и качество препарата. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов процедуры укупорки должны быть валидированы, а их эффективность должна проверяться

через соответствующие промежутки времени. При ограниченности материалов допускается валидация с помощью суррогатных материалов.

9.77. Необходимо выполнять проверки для обеспечения правильной работы электронных считывателей кодов, счетчиков этикеток или похожих устройств. Маркировка (этикетки) должны быть совместимы с условиями транспортировки и хранения продукции (например, при ультранизких температурах).

9.78. Перед проведением операций по маркировке рабочая зона и любое используемое оборудование должны быть чистыми и не содержать никакого препарата, материала или документа, которые не требуются для текущей операции. Необходимо принимать меры предосторожности для недопущения перепутывания препаратов и для защиты препарата от риска контаминации.

Дополнительные требования к исследуемым высокотехнологичным лекарственным препаратам

9.79. Упаковка и маркировка исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов связаны с дополнительной сложностью по сравнению с упаковкой и маркировкой зарегистрированных лекарственных препаратов, особенно при использовании «ослепленных» препаратов с похожим внешним видом. В связи с этим необходимо соблюдать особые меры предосторожности.

9.80. Во время упаковывания исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов может возникнуть необходимость работать с разными препаратами на одной и той же упаковочной линии в одно и то же время. Риск перепутывания препаратов необходимо минимизировать использованием соответствующих процедур и (или)

специализированного оборудования и обучением соответствующих сотрудников.

9.81. Маркировка исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов должна соответствовать требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79. Если возникает необходимость изменить дату истечения срока годности (срока хранения), на исследуемый высокотехнологичный лекарственный препарат необходимо прикрепить дополнительную этикетку. Такая дополнительная этикетка должна содержать новую дату истечения срока годности (срока хранения) и повторять номер серии. Ее можно наклеивать поверх старой даты истечения срока годности (срока хранения), но для контроля качества не на первоначальный номер серии.

9.82. Операцию переупаковки и перемаркировки должен выполнять прошедший соответствующее обучение персонал в соответствии с определенными стандартными операционными процедурами и с проверкой вторым сотрудником.

9.83. Если препараты подвергаются процедуре ослепления, систему ослепления необходимо описать в файле спецификаций на препарат (согласно разделу 6.2). Если производителю делегирована ответственность за генерацию рандомизационных кодов, производитель обязан обеспечить доступность сведений о разослеплении соответствующему ответственному персоналу исследовательского центра, прежде чем исследуемые лекарственные препараты будут туда поставлены. Для недопущения непреднамеренного разослепления в связи с изменением внешнего вида серий упакованных материалов необходимо принимать особые меры предосторожности.

9.8. Готовые препараты

9.84. По общему принципу готовые препараты необходимо содержать в статусе карантина до их выпуска в условиях, установленных производителем в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Ввиду короткого срока годности физический или административный карантин высокотехнологичных лекарственных препаратов не всегда возможен. Выпуск препаратов до завершения всех испытаний по контролю качества рассматривается в разделе 11.3.2 настоящей части.

9.85. Наполненные контейнеры с препаратами для парентерального введения необходимо инспектировать в индивидуальном порядке на наличие чужеродной контаминации или других дефектов. Если выполняется визуальная проверка, ее необходимо выполнять при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля.

9.86. Любой обнаруженный дефект должен быть зафиксирован и расследован. Требования, установленные в разделе 14.1 настоящей части, применимы в случае обнаруживаемых на этой стадии дефектов.

9.87. Готовые препараты необходимо хранить в соответствующих условиях для сохранения качества препарата и предотвращения перепутывания. Особое внимание необходимо уделить принятию соответствующих мер для предотвращения перепутывания аутологичных препаратов и других выделенных препаратов (то есть препаратов, предназначенных для конкретных пациентов).

9.9. Отклоненные, повторно используемые и возвращенные материалы

9.88. Отклоненные материалы необходимо четко маркировать и хранить отдельно в режимных зонах (например, заблокированных).

Исходное сырье и материалы подлежат либо возврату поставщику, либо удалению из производственной среды. Независимо от предпринятого действия, оно подлежит одобрению и регистрации лицами, имеющими на это право.

9.89. Повторная обработка отклоненных препаратов должна быть исключением. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов повторная обработка допускается в случае, если такая обработка предусмотрена в регистрационным досье. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо информировать уполномоченные органы, если (в исключительных случаях) происходит повторная обработка.

9.90. Кроме того, использование повторно обработанных материалов возможно только если нет влияния на качество готового препарата и препарат соответствует спецификации. Необходимость дополнительных испытаний любого готового препарата, который подвергся повторной обработке или в который был включен повторно обработанный продукт, подлежит оценке лицом, ответственным за контроль качества. Необходимо хранить записи о повторной обработке. Перед выпуском препарата требуется сертификация уполномоченным лицом.

9.91. Возвращенные препараты, которые вышли из-под контроля производителя, необходимо маркировать и сегрегировать так, чтобы они не были доступны для дальнейшего клинического применения, если только удовлетворительность их качества не вызывает сомнений после критической оценки лицом, ответственным за контроль качества.

10. Квалификация и валидация

10.1. Квалификация помещений и оборудования

10.1.1. Общие принципы

10.10. Помещения и оборудование, используемые в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, должны быть квалифицированы. Посредством квалификации устанавливают, что помещения и оборудование пригодны для запланированных операций.

10.11. Решения о масштабе и объеме квалификации должны основываться на оценке риска, которую необходимо документировать. При определении стратегии квалификации помещений и оборудования необходимо учитывать следующее:

10.12. (a) чистые зоны подлежат квалификации в соответствии со стандартом ISO 14644-1 и повторной квалификации через интервалы, предусмотренные стандартом ISO 14644-2. Необходимо проводить ежегодную периодическую оценку классификации (в соответствии со стандартом ISO 14664-1), но периодичность допустимо увеличить на основе оценки рисков, объема системы мониторинга и данных, которые на постоянной основе соответствуют критериям приемлемости или уровням, заданным в плане мониторинга);

10.13. (b) в случае использования компьютеризированных систем, их валидация должна быть соразмерна их влиянию на качество препарата (требования к компьютеризированным системам, установлены в приложении № 11 к настоящим Правилам.). В отношении компьютеризированных систем, поддерживающих критические процессы, необходимо предусмотреть положения, обеспечивающие непрерывность в случае сбоя в работе системы (например, ручная или альтернативная система);

10.14. (c) в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо по меньшей мере проверять пригодность системы качества воздуха (в соответствии со стандартами ISO 14644-1 и ISO 14664-2) и пригодность помещений для полноценного контроля риска контаминации микробными и нежизнеспособными частицами. Любой другой параметр помещений, являющийся критичным с учетом специфичных рисков планируемого процесса производства, подлежит квалификации (например, меры по локализации при использовании реплицирующихся вирусных векторов). Критическое оборудование также должно быть квалифицировано.

10.15. Перед началом производства нового вида высокотехнологичного лекарственного препарата в помещениях, которые уже были квалифицированы, производитель обязан оценить необходимость проведения повторной квалификации с учетом специфичных рисков и характеристик нового производственного процесса или нового препарата. Например, если помещения были квалифицированы для работы с открытым продуктом и вводится закрытая система, можно предполагать, что (существующая) квалификация помещений соответствует условиям «наихудшего случая» и поэтому повторная квалификация не требуется. В случае если помещения были квалифицированы для простого производственного процесса и вводится более сложный процесс, который, например, требует дополнительного уровня локализации, требуется проведение повторной квалификации. В случае если произошло существенное изменение планировки помещений, должна быть проведена оценка необходимости повторной квалификации.

10.16. Необходимо через соответствующие интервалы времени повторно оценивать объекты и оборудование для подтверждения сохранения пригодности для планируемых операций.

10.1.2. Стадии процесса квалификации

Составление спецификаций требований пользователя

10.17. Производитель или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения обязаны составить спецификации требований пользователя для помещений и оборудования. Спецификации требований пользователя должны гарантировать, что критические показатели качества препарата и идентифицированные риски, связанные с производственными процессами, должным образом учтены (например, меры по предотвращению перекрестной контаминации на производственной площадке, производящей несколько препаратов). В рамках спецификаций требований пользователя необходимо также рассмотреть пригодность материалов частей оборудования, соприкасающихся с препаратом.

Квалификация проекта (DQ)

10.18. Необходимо подтвердить и документально оформить соответствие спецификаций требований пользователя требованиям надлежащей производственной практики.

Проверка соответствия спецификациям требований пользователя

10.19. Производитель или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения обязаны убедиться, что помещения и оборудование соответствуют спецификациям требований пользователя и

согласуются с требованиями надлежащей производственной практики. Как правило, это предусматривает следующие стадии:

10.20. (a) Квалификация монтажа (IQ): как минимум необходимо проверить, что:

(i) компоненты, оборудование, трубопроводы и другие установки смонтированы в соответствии со спецификациями пользователя;

(ii) предоставлены инструкции по эксплуатации и техническому обслуживанию;

(iii) приборы соответствующим образом калиброваны и (если применимо) соответствующие сигналы тревоги функционируют.

10.21. (b) Квалификация функционирования (OQ): необходимо проверить пригодность помещений и оборудования для работы в соответствии с дизайн-проектом (включая условия «наихудшего случая»).

10.22. (c) Квалификация эксплуатации (PQ): необходимо проверить пригодность помещений и оборудования для работы на постоянной основе в соответствии с требованиями планируемого производственного процесса (предполагая условия «наихудшего случая»). Допускается проведение испытания с суррогатными материалами или моделированием препарата.

10.23. Прежде чем перейти к следующей стадии квалификации, необходимо устранить любые выявленные отклонения. В некоторых случаях допускается одновременно выполнять квалификацию монтажа (IQ), квалификацию функционирования (OQ) и квалификацию эксплуатации (PQ). Одновременно с квалификацией эксплуатации также допускается выполнить валидацию процесса.

10.24. Если функциональность оборудования при транспортировании и монтаже не нарушается, проверку документации и

некоторые испытания допускается выполнять на площадке поставщика (например, в ходе приемо-сдаточных испытаний на предприятии-производителе) без необходимости повторения соответствующих элементов квалификации монтажа (IQ) или квалификации эксплуатации (OQ) на площадке производителя.

10.25. При квалификации нескольких идентичных единиц оборудования производитель может разработать надлежащую стратегию испытаний, основанную на оценке рисков.

Документация

10.26. Необходимо подготовить отчет, обобщающий результаты и полученные выводы. В случае если документы по квалификации представляются третьей стороной (например, поставщиком, установщиками), производитель или спонсор либо держатель регистрационного удостоверения обязан оценить, является ли предоставленная документация достаточной или же необходимо провести дополнительные испытания на площадке, чтобы подтвердить пригодность оборудования (например, при наличии информационных пробелов с учетом планируемого процесса производства, если оборудование будет использоваться не так, как планировалось производителем оборудования, и др.).

10.27. В случае, если квалификация помещений и оборудования передается на аутсорсинг третьей стороне, необходимо учитывать положения раздела 13 настоящей части.

10.2. Валидация очистки

10.28. Необходимо валидировать процедуры очистки, применяемые к повторно используемым инструментам и частям оборудования, контактирующим с препаратом.

10.29. Валидация очистки – это документально оформленное подтверждение того, что в рамках данной процедуры очистки эффективно и воспроизводимо удаляются контаминанты, остатки предыдущего продукта и чистящие средства ниже предустановленного порога. Для подтверждения соответствия процесса очистки на постоянной основе установленным критериям приемлемости допускается проведение валидации очистки более, чем одним способом. Необходимо оценить риск микробной контаминации и контаминации эндотоксинами.

10.30. При составлении стратегии валидации очистки учитывается следующее:

необходимо выявить факторы, влияющие на эффективность процесса очистки (например, операторы, время промывки, очистка оборудования и используемые количества чистящих средств). Если выявлены переменные факторы, в качестве основы для исследований по валидации очистки необходимо использовать условия «наихудшего случая»;

для определения времени нахождения в грязном и чистом состояниях для процесса очистки необходимо принимать во внимание влияние времени между производством и очисткой, а также между очисткой и использованием;

допускается использовать модельную продукцию, когда это обосновано нехваткой исходных материалов.

10.31. Процедуры очистки при производстве близкородственных высокотехнологичных лекарственных препаратов не требуют индивидуальной валидации. Допускается одна валидация очистки в условиях «наихудшего случая».

10.32. Валидация очистки должна быть описана в документе, который должен включать в себя:

(i) подробную процедуру очистки для каждой единицы оборудования: подходы группировки (дизайн предполагает, что валидация любых промежуточных уровней представлена валидацией крайних значений) являются приемлемыми, если они надлежащим образом обоснованы (например, очистка производственных емкостей с тем же дизайном, но разной вместимостью). При совместной группировке схожих видов оборудования допускается обоснование выбора конкретного оборудования для валидации очистки. Выбор оборудования должен представлять сценарий наихудшего случая (например, сосуд с наибольшей вместимостью);

(ii) процедуры отбора проб*:* отбор проб выполняется при помощи смывов и (или) промывки либо другими способами в зависимости от производственного оборудования. Материалы и методы взятия проб не должны влиять на результат. Для смывов пробы следует брать из мест, определенных как «наихудший случай». Возможность восстановления должна быть продемонстрирована после всех контактирующих с продуктом материалов оборудования, пробы которых отбирались, с помощью всех используемых методов отбора проб;

(iii) информацию о валидированных аналитических методиках, которые необходимо использовать;

(iv) критерии приемлемости, включая научное обоснование установления конкретных пределов.

10.33. Процедуру очистки необходимо выполнять соответствующее количество раз, определенное на основе оценки риска. Указанная процедура должна соответствовать критериям приемлемости, чтобы подтвердить, что метод очистки валидирован (обычно как минимум три последовательные серии). Валидацию очистки допускается сократить или ее проведение не требуется, если в процессе производства используется только одноразовое оборудование.

10.34. Визуальная проверка на чистоту является важной частью критериев приемлемости для валидации очистки. Вместе с тем использование только этого критерия не допускается Проведение повторной очистки и повторных испытаний, пока не будут получены приемлемые результаты остаточных количеств, также не считаются приемлемым подходом.

Подход для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов

10.35. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов допускается проводить верификацию очистки. В таком случае должно быть достаточно данных верификации для обоснования вывода о том, что оборудование чистое и пригодно для дальнейшего использования.

10.3. Валидация процесса

10.36. Валидация процесса – это документальное доказательство того, что производственный процесс способен на постоянной основе давать результат в пределах установленных параметров. Хотя признается, что некоторая степень изменчивости готового препарата присуща высокотехнологичным лекарственным препаратам из-за

характеристик исходных материалов, валидация процесса в отношении этих препаратов должна подтверждать, что характеристики готового высокотехнологичного лекарственного препарата находятся в пределах установленных параметров в соответствии с требованиями регистрационного досье.

10.37. Стратегия валидации процесса должна быть изложена в протоколе валидации. В протоколе валидации должны быть установлены и обоснованы критические параметры процесса, критические показатели качества и связанные с ними критерии приемлемости, основанные на данных, полученных в процессе разработки лекарственного препарата, или сведениях о процессе его производства, которые были ранее задокументированы. Выбранный подход необходимо обосновать. Протокол валидации должен содержать информацию о других (некритических) показателях и параметрах, которые необходимо изучать или отслеживать во время валидации, а также причины их включения в протокол.

10.38. Протокол валидации также должен включать в себя следующую информацию:

(i) перечень используемых оборудования и объектов (включая измерительное, мониторинговое, регистрирующее оборудование) вместе с данными о его калибровке;

(ii) перечень аналитических методик и сведения об их валидации;

(iii) сведения о предлагаемых внутрипроизводственных контролях с критериями приемлемости и причиной (причинами) выбора каждого внутрипроизводственного контроля;

(iv) сведения о проводимых дополнительных испытаниях с критериями приемлемости (при необходимости);

(v) план отбора проб и его обоснование;

(vi) методы регистрации и оценки результатов;

(vii) процесс выпуска и сертификации серий (если применимо);

(viii) спецификации на готовый препарат (включенные в регистрационное досье).

10.39. Как правило, для процесса валидации достаточно представления по меньшей мере трех последовательных серий, произведенных в рутинных условиях. Альтернативное количество серий должно быть обоснованно с учетом того, применяются ли стандартные методы производства, используются ли уже похожие препараты или процессы на площадке, с учетом вариабельности исходного материала (аутологичный или аллогенный), клинического показания (для лекарственных препаратов для лечения редкого заболевания будет производиться только небольшое число серий).

10.40. Ограниченная доступность клеток или тканей, типичная для большинства высокотехнологичных лекарственных препаратов, требует разработки прагматичных подходов. Подход к валидации процесса должен учитывать доступное количество ткани и клеток и должен быть направлен на получение максимальных знаний о процессе производства от каждой обработанной в ходе валидации серии. Сокращение объема валидации (при наличии такой возможности) должно быть компенсировано дополнительными внутрипроизводственными испытаниями для подтверждения характеристик постоянства производства.

Валидация с использованием суррогатных материалов

10.41. Использование суррогатного материала допускается в условиях нехватки исходных материалов (например, при производстве аутологичных высокотехнологичных лекарственных препаратов,

аллогенных высокотехнологичных лекарственных препаратов в случае, если реализован сценарий использования совместимого донора либо отсутствует наращивание клеток до главного банка клеток). Необходимо оценить репрезентативность суррогатного исходного материала, включая, например, возраст донора, использование материалов от здоровых доноров, анатомический источник (например, бедренная кость либо гребень подвздошной кости) или другие различные характеристики (например, использование репрезентативных типов клеток или использование клеток с бóльшим числом пассажей, чем предусмотрено спецификациями на препарат).

10.42. Следует предусмотреть возможность дополнения использования суррогатных материалов образцами от фактических исходных материалов для ключевых аспектов процесса производства если применимо. Например, в отношении высокотехнологичного лекарственного препарата, основанного на модификации аутологичных клеток для лечения генетического нарушения, валидация процесса с использованием пораженных аутологичных клеток может быть ограничена теми частями процесса, которые связаны с самой генетической модификацией. Другие аспекты допускается валидировать, используя репрезентативный суррогатный тип клеток.

Сопутствующая валидация

10.43. Ввиду ограниченной доступности исходных материалов и (или) при наличии обоснования положительного соотношения «польза – риск» для пациента, допускается проведение сопутствующей валидации. Необходимо обосновать решение о проведении сопутствующей валидации и составить протокол. В дальнейшем необходимо выполнять регулярную проверку данных о производстве серий продукции для

подтверждения способности производственного процесса обеспечивать соответствие спецификациям, включенным в регистрационное досье.

10.44. При принятии решения о проведении сопутствующей валидации необходимо иметь достаточные данные для подтверждения вывода о том, что серия отвечает установленным критериям приемлемости. Результаты и вывод должны быть документально оформлены и доступны для уполномоченного лица до сертификации серии.

Стратегия валидации близкородственных препаратов

10.45. Если одна и та же производственная площадка используется для производства близкородственных препаратов (например, генетически модифицированных клеток, для которых вирусные векторы производятся в соответствии с одинаковым производственным процессом), объем работы по валидации для каждого нового препарата должен основываться на обоснованной и документированной оценке риска процесса. При этом необходимо учитывать значительный объем знаний относящихся к процессу, включая знания о существующей соответствующей работе по валидации процесса (для каждой существенной его стадии). До тех пор, пока другие производственные стадии остаются неизменными, допускается ограничить валидацию только стадиями, являющимися новыми для процесса.

Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты

10.46. Процесс производства исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов не требует валидации, но необходимо принимать соответствующие меры мониторинга и контроля для обеспечения соответствия требованиям досье на клиническое

исследование. Кроме того, необходимо валидировать асептические процессы (и, если применимо, процессы стерилизации).

10.47. На протяжении всей разработки лекарственного препарата необходимо собирать данные о валидации и (или) оценке процесса его производства. При использовании результатов клинического исследования в составе регистрационное досье при подаче заявления о регистрации необходимо подтвердить в документах регистрационного досье, что процесс производства исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата позволяет обеспечить стабильное производство его промышленных серий.

В случае если клиническое исследование, которое будет указано в заявлении о регистрации, необходимо подтвердить, что производственный процесс исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата обеспечивает постоянство производства.

10.4. Валидация аналитических методик

10.48. Валидация аналитических методик направлена на обеспечение пригодности аналитических методик для планируемой цели. Аналитические методики, описанные в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопее государства-члена, либо связанные с частной фармакопейной статьей и выполняемые в соответствии с этой статьей, как правило, считаются валидированными. В таких случаях необходимо верифицировать пригодность валидированного испытания для планируемой цели.

10.49. Все аналитические методики должны быть валидированы на стадии подачи заявления о регистрации.

Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты

10.50. Во время клинической разработки применяется поэтапный подход к валидации аналитических методик:

впервые проводимые с участием человека и поисковые клинические исследования. Испытания на стерильность и микробиологическую чистоту должны быть валидированы. Кроме того, должны быть валидированы другие испытания, которые направлены на обеспечение безопасности пациента (например, при использовании ретровирусных векторов аналитические методики для испытания на ретровирус, способный к репликации, должны быть валидированы);

на протяжении всей клинической разработки необходимо устанавливать пригодность аналитических методик, используемых для измерения критических показателей качества (например, инактивации или удаления вируса и (или) других примесей биологического происхождения), однако полная валидация не требуется. Анализы на активность должны быть валидированы до начала проведения опорных клинических исследований;

опорные клинические исследования. Проводится валидация аналитических методик для выпуска серий и исследований стабильности.

10.5. Валидация условий транспортировки

10.51. Условия транспортировки не должны оказывать отрицательного воздействия на качество высокотехнологичных лекарственных препаратов и должны быть документально оформлены.

10.52. Необходимо продемонстрировать соответствие установленных условий транспортировки (например, температуры, вида контейнера и др.).

10.53. Соблюдение заданных условий транспортировки не является ответственностью производителя (если только такая ответственность не предусмотрена контрактом с дистрибьютером). Соблюдение условий транспортировки не регулируется требованиями настоящих Правил.

11. Уполномоченное лицо и выпуск серий

11.1. Общие принципы

11.10. Каждая производственная площадка должна иметь по меньшей мере одно уполномоченное лицо. Это не исключает возможности двум или более площадкам иметь одно и то же уполномоченное лицо при условии, что это не нарушает способности уполномоченного лица выполнять свои служебные обязанности на каждой из площадок на непрерывной основе.

11.11. Серии высокотехнологичных лекарственных препаратов должны выпускаться в продажу, для поставки на рынок или использования в клиническом исследовании только после сертификации уполномоченным лицом, если это не противоречит положениям раздела 11.5 настоящей части. Пока серия не выпущена, она должна оставаться на площадке производства или транспортироваться в статусе «карантин» на другую площадку, имеющую разрешение (лицензию) на производство. Необходимо предусмотреть меры защиты, исключающие возможность выпуска несертифицированных серий. Такие меры защиты могут быть физическими (посредством использования разделения и маркировки) или электронными (посредством использования компьютеризированных систем). Если несертифицированные серии перемещаются с одной производственной площадки, имеющей

разрешение (лицензию) на производство, на другую, необходимо соблюдать меры защиты, предотвращающие преждевременный выпуск.

11.2. Уполномоченное лицо

11.12. Помимо выполнения квалификационных требований, предъявляемых к уполномоченному лицу, уполномоченное лицо, ответственное за высокотехнологичные лекарственные препараты, должно пройти обучение и иметь опыт, соответствующие знания специфичных характеристик таких препаратов, в том числе в сфере клеточной и тканевой биологии, биотехнологических методов, обработки, установления характеристик клеток и испытания клеток на активность. Уполномоченное лицо должно иметь детальные знания о разновидностях высокотехнологичных лекарственных препаратов и стадиях производства, за которые оно несет ответственность.

11.13. Уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая серия готового препарата была произведена и проверена в соответствии с:

(i) требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование;

(ii) требованиями, регулирующими производство лекарственных препаратов, включая надлежащую производственную практику;

(iii) соответствующими спецификациями препарата в стране назначения (в случае экспорта).

11.14. Уполномоченное лицо должно иметь доступ к:

(i) необходимым материалам регистрационного досье или досье на клиническое исследование для оценки соблюдения соответствующих требований;

(ii) соответствующим данным о всем производственном процессе высокотехнологичного лекарственного препарата (включая деятельность по импорту при наличии).

Импортируемые высокотехнологичные лекарственные препараты

11.15. В случае если исследуемый высокотехнологичный лекарственный препарат импортирован из третьих стран уполномоченное лицо должно гарантировать, что качество серии соответствует условиям досье на клиническое исследование (включая соответствие условиям файла спецификаций на препарат) и она была произведена в соответствии со стандартами качества, по меньшей мере эквивалентными требованиям настоящих Правил.

11.16. В случае если зарегистрированный высокотехнологичный лекарственной препарат импортирован из третьих стран уполномоченное лицо обязано гарантировать, что качество серии соответствует требованиям регистрационного досье, в том числе при помощи полного качественного и количественного анализа действующего вещества (веществ), а также любых других проверок, предусмотренных Правилами регистрации и экспертизы и настоящими Правилами. В отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов не всегда удается отделить действующее вещество от готового препарата. Стратегия повторных испытаний должна соответствовать требованиями регистрационного досье.

11.17. Допускается использование результатов испытаний, проведенных в третьей стране в случаях, если количество материала ограничено (например, аутологичные препараты) или его короткий срок годности (срок хранения) не позволяет провести двойные выпускающие

испытания. В таких случаях испытания в третьей стране должны проводиться:

для зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов – на производственных площадках, имеющих сертификат соответствия требованиям настоящих Правил;

для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов – в условиях производства, эквивалентных настоящим Правилам.

11.18. Если уполномоченное лицо подтверждает соответствие серии на основании результатов испытаний образцов, отобранных в третьей стране, условия транспортирования и хранения должны быть надлежащими, чтобы гарантировать, что образцы, взятые в третьей стране, продолжают быть репрезентативными для серии.

11.19. Во всех случаях перед сертификацией любой серии необходимо проверить условия ее хранения и транспортировки. Эти условия должны соответствовать требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование.

Использование результатов оценки (аудитов) надлежащей производственной практики в третьих странах

11.20. В некоторых случаях уполномоченное лицо может использовать результаты аудитов, проведенных третьими странами, подтверждающие общее соответствие требованиям надлежащей производственной практики на площадках, задействованных в производстве препарата. В таких случаях должно быть четкое разграничение обязанностей, а также должны применяться положения раздела 13 настоящей части.

11.21. Уполномоченное лицо должно иметь доступ ко всей документации, позволяющей провести анализ результатов аудита, чтобы продолжать на их основании полагаться на результаты деятельности, переданной на аутсорсинг.

Подтверждение соответствия (сертификация) серии препарата несколькими уполномоченными лицами

11.22. Уполномоченное лицо, выполняющее сертификацию серии готового препарата, несет полную ответственность за все стадии производства серии, либо эта ответственность может быть разделена с другими уполномоченными лицами, которые подтвердили соответствие (провели сертификацию) определенных стадий производства и контроля серии.

11.23. Если площадка выполняет только часть производственных операций, уполномоченное лицо на такой площадке обязано (по меньшей мере) подтвердить, что выполняемые площадкой операции проведены в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики и условиями письменного соглашения, детализирующего операции, за которые отвечает площадка.

11.24. В случае если оценку одной серии выполняют несколько уполномоченных лиц, разделение обязанностей между ними в отношении соответствия серии готового препарата (включая сведения об ответственности за оценку любых отклонений) должно быть оформлено документально.

11.25. Уполномоченное лицо должно иметь доступ к любой документации, относящейся к задаче, за которую оно несет ответственность.

11.3. Выпуск серий

11.3.1. Процесс выпуска серий

11.26. Процесс выпуска серий включает в себя следующие стадии:

11.27. (a) Проверка того, что производство и испытания серии выполнены в соответствии с применимыми требованиями, в том числе:

(i) все производственные стадии (включая контроли и испытания) были выполнены в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование;

(ii) спецификации на исходные сырье, материалы (включая матрицы или изделия, являющиеся компонентом высокотехнологичных лекарственных препаратов) и упаковочные материалы отвечают условиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование;

(iii) в отношении аутологичных препаратов (или сценария совместимого донора) – проверена совместимость между происхождением исходного материала и реципиентом (необходимо проверить сведения о происхождении клеток или тканей);

(iv) вспомогательные вещества, используемые в производстве готового препарата, имеют надлежащее качество и произведены в соответствующих условиях;

(v) в отношении комбинированных высокотехнологичных лекарственных препаратов – используемое медицинское изделие (изделия) соответствует требованиям актов органов Союза в сфере обращения медицинских изделий и подходит для использования в составе таких препаратов;

(vi) если применимо, вирусная и микробная безопасность, а также статус в отношении губчатой энцефалопатии (ГЭ) всех материалов,

используемых в производстве серии, соответствуют требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование;

(vii) все необходимые внутрипроизводственные контроли и проверки (включая мониторинг производственной среды) выполнены и имеются соответствующие записи;

(viii) данные испытаний контроля качества готового препарата отвечают соответствующим спецификациям;

(ix) данные по текущей стабильности продолжают соответствовать сертификации;

(x) влияние любого отклонения на производство или испытания препарата оценено и завершены любые дополнительные проверки и испытания;

(xi) все расследования, связанные с сертифицируемой серией, завершены и подтверждают сертификацию серии;

(xii) программа самоинспекции активна;

(xiii) внедрены соответствующие меры по хранению и транспортированию;

(xiv) присутствие необходимых элементов маркировки на этикетке было проверено (если применимо).

11.28. Хотя уполномоченное лицо несет ответственность за обеспечение выполнения вышеуказанных проверок, эти задачи могут быть делегированы соответствующим образом подготовленному персоналу или третьей стороне.

11.29. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов объем доступных значимых сведений будет зависеть от стадии их разработки (например, медицинские изделия, используемые в составе комбинированного высокотехнологичного лекарственного препарата, также могут находиться в исследовательской

фазе, и в этом случае роль уполномоченного лица состоит в обеспечении соответствия спецификациям на качество, составленным производителем). В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов оценка уполномоченного лица должна основываться на всех доступных данных и сведениях, значимых для качества исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата.

11.30. (b) Сертификация серии готового препарата уполномоченным лицом. Уполномоченное лицо обязано сертифицировать каждую производственную серию, чтобы гарантировать, что она произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование и требованиями актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

11.31. Уполномоченное лицо обязано вести записи о сертификации серий в реестре или аналогичном документе, предусмотренном для этой цели, который должен постоянно обновляться. Реестр или аналогичный документ должен быть в наличии для проверки уполномоченным органом государства-члена в течение одного года после истечения срока годности (срока хранения) серии, к которой он относится, или по меньшей мере пяти лет после сертификации серии уполномоченным лицом – в зависимости от того, какой из этих сроков больше.

11.32. Для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов записи о сертификации необходимо хранить в течение по меньшей мере пяти лет после завершения или официального прекращения последнего клинического исследования, в котором использовалась серия.

11.33. (c) Присвоение серии статуса выпущенной. Это стадия, на которой серия фактически выпускается для продажи, на экспорт или (в отношении исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата) для применения в клиническом исследовании.

11.34. Уведомление уполномоченным лицом выпускающей площадки, что сертификат выпущен, должно быть официальным и однозначно понимаемым.

Дополнительные требования для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов

11.35. Исследуемые высокотехнологичные лекарственные препараты должны оставаться под контролем спонсора, пока не завершится двухэтапная процедура: сертификация уполномоченным лицом и выпуск спонсором для использования в клиническом исследовании. Процесс выпуска препарата для использования в клиническом исследовании должен быть согласован между спонсором и производителем с учетом срока годности (срока хранения) препарата. Обе стадии подлежат документированию.

11.36. Перемещение исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов из одного исследовательского центра в другой допускается только в порядке исключения. В случае такого перемещения уполномоченное лицо по согласованию со спонсором обязано установить специальные условия для этого перемещения.

11.3.2. Выпуск серии до получения результатов испытаний контроля качества

11.37. Ввиду короткого срока годности (срока хранения) некоторые высокотехнологичные лекарственные препараты могут выпускаться до

завершения всех испытаний по контролю качества. В этом случае необходимо организовать процедуру по сертификации и выпуску серий на разных стадиях, например:

11.38. оценка компетентным лицом (лицами) записей по производству серии, результатов мониторинга производственной среды (при наличии) и доступных для проверки аналитических результатов при подготовке к первоначальной сертификации уполномоченным лицом, которые позволят выполнить выпуск для введения;

11.39. оценка окончательных аналитических испытаний и других доступных сведений для окончательной сертификации уполномоченным лицом.

11.40. Делегирование задач компетентному лицу (лицам) и описание процедуры сертификации и выпуска серий необходимо документально оформить.

11.41. Должна быть разработана и внедрена процедура, описывающая меры (включая уведомление медицинских работников), принимаемые в случае, если после выпуска препарата получены результаты испытаний, выходящие за пределы спецификации.

11.42. Результаты испытаний высокотехнологичных лекарственных препаратов, выходящие за пределы спецификации, не всегда объясняются сбоями в процессе производства (например, они могут быть обусловлены идиопатическими факторами самого пациента). Необходимо расследовать, все случаи выпуска препарата при получении результатов испытаний, выходящих за пределы спецификации, и, в случае выявления сбоя в процессе производства, документально оформлять выполненные соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия для недопущения повторения подобной

ситуации в дальнейшем. В случае повторяющихся отклонений требуется оценить необходимость изменения производственного процесса.

11.3.3. Процесс выпуска серий в случае децентрализованного производства

11.43. Производственный процесс является ключевым для качества, а также показателей безопасности и эффективности высокотехнологичных лекарственных препаратов, поэтому необходимо гарантировать соответствие производственного процесса и методов контроля требованиям регистрационного досье или досье на клиническое исследование и соблюдение требований надлежащей производственной практики. Процесс сертификации и выпуска серии, а также роль уполномоченного лица являются важными факторами в этом отношении.

11.44. Возможны случаи как в отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, так и в отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов, когда их производство необходимо осуществлять на площадках, расположенных близко к пациенту (например, в отношении препаратов с коротким сроком годности (сроком хранения), при необходимости обеспечить клиническое преимущество использования свежих клеток вместо использования замороженных исходных материалов или готового препарата и др.). В этих случаях может потребоваться децентрализация производства (распределение по нескольким площадкам), чтобы обеспечить доступность высокотехнологичных лекарственных препаратов для пациентов (децентрализованное производство).

11.45. Процесс сертификации и выпуска серий становится особенно важным в отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов, производимых в рамках децентрализованной системы,

поскольку производство на нескольких площадках повышает риск вариабельности препарата. В частности, при помощи процесса сертификации и выпуска серий необходимо обеспечить, чтобы каждая серия, выпускаемая на любой из площадок, была произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование и другими регуляторными требованиями, включая соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики. Для достижения этой цели необходимо учитывать следующие аспекты.

11.46. (a) Необходимо назначить центральную площадку, расположенную на таможенной территории Союза (в случае если децентрализованные площадки, расположены на таможенной территории Союза). Сотрудники центральной площадки осуществляет надзор за децентрализованными площадками. С этой целью центральная площадка берет на себя как минимум следующие задачи:

(i) обеспечение достаточной квалификации и обучения персонала, участвующего в процессе сертификации и выпуска серий, для выполнения своих задач

(ii) проведение аудитов для подтверждения соблюдения процесса сертификации и выпуска серий (как описано в стандартных операционных процедурах (СОП).

11.47. Держатель регистрационного удостоверения или спонсор может выступать в качестве центральной площадки в случае, если он также берет на себя роль производителя.

11.48. (b) Должны быть в наличии письменный контракт или техническое соглашение между центральной площадкой и децентрализованными площадками, устанавливающие ответственность каждой стороны, включая ответственность уполномоченного лица.

11.49. (c) Стадии процесса сертификации и выпуска серий необходимо документально оформить стандартными операционными процедурами (СОП). Необходимо четко объяснить ответственность каждой из задействованных площадок и исполнителей. В обязанностях персонала, участвующего в сертификации и выпуске серии, не должно быть пробелов ответственности или ее нерационального дублирования. Процесс сертификации и выпуска серии также должен быть объяснен, при необходимости, исходя из контекста (особенностей) заявления о регистрации или заявления на проведение клинического исследования.

11.50. (d) Уполномоченное лицо несет персональную ответственность за подтверждение соответствия (сертификацию) серий. Уполномоченное лицо центральной площадки также вправе полагаться на заключения, данные и сведения, передаваемые ему квалифицированным и обученным персоналом децентрализованных площадок.

11.51. (e) При возникновении на децентрализованных площадках отклонений в технологическом процессе они должны быть утверждены ответственным лицом (после оценки их влияния на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата) с привлечением уполномоченного лица в соответствии с установленным производителем порядком. В случае выявления отклонений необходимо выяснить их первопричину, а также разработать корректирующие и предупреждающие действия. При обнаружении любых дефектов качества, отклонений или несоответствий необходимо незамедлительно проинформировать уполномоченное лицо центральной площадки.

11.4. Работа с незапланированными отклонениями

11.52. При обеспечении соблюдения спецификации на готовый препарат уполномоченное лицо вправе подтверждать соответствие и сертифицировать серию в случае возникновения непредвиденного отклонения, связанного с производственным процессом и (или) методами аналитического контроля, при соблюдении всех следующих условий:

(i) проведена всесторонняя оценка влияния отклонения, которая позволяет обосновать вывод, что случай не оказывает негативного влияния на качество, безопасность или эффективность препарата;

(ii) оценена необходимость включения серии или серий с отклонением в программу по продолжению исследований стабильности при наличии соответствующих требований актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

11.5. Введение препаратов при наличии результатов, выходящих за пределы спецификации

11.53. В исключительных случаях пациенту может требоваться введение клеток или тканей, содержащихся в высокотехнологичных лекарственных препаратах на основе клеток или тканей, при наличии результатов, выходящих за пределы спецификации. Если введение препарата необходимо для предотвращения непосредственной существенной опасности для жизни и здоровья пациента, поставка препарата лечащему врачу является обоснованной только с учетом наличия (доступности) альтернативных вариантов для пациента и последствий неполучения клеток или тканей, содержащихся в препарате.

11.54. Если от лечащего врача получен запрос на поставку такого препарата, производитель обязан предоставить лечащему врачу свою

оценку рисков и уведомить врача о том, что по его запросу будет поставлен препарат, имеющий результаты испытаний, выходящие за пределы спецификации. Производитель обязан документально оформить подтверждение факта приемки препарата лечащим врачом. В условиях клинического исследования производитель обязан незамедлительно уведомить спонсора о таких случаях. Спонсор обязан уведомить соответствующие уполномоченные органы государства-члена в сфере обращения лекарственных средств. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, находящихся на рынке, необходимо проинформировать о такой ситуации держателя регистрационного удостоверения и уполномоченный орган, осуществляющий надзор за площадкой, выпускающей серию.

12. Контроль качества

12.1. Общие принципы

12.10. Контроль качества направлен на обеспечение проведения необходимых и соответствующих испытаний, а также на то, что материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет надлежащим образом оценено. Контроль качества не ограничивается лабораторными операциями, а должен быть включен во все решения, которые могут повлиять на качество препарата.

12.11. Лицо, ответственное за контроль качества, обязано обеспечить соответствие требованиям права Союза и поддержание в надлежащем состоянии помещений и оборудования, при помощи которых выполняются операции по контролю качества, а также то, что занятый в производстве компетентный персонал, работающий под его

ответственностью, обучен в достаточной степени. Внутрипроизводственные контроли могут выполняться в производственной зоне при условии, что они не несут какого-либо риска для препарата.

12.12. Лицо, ответственное за контроль качества, контролирует все процедуры по контролю качества, в том числе несет ответственность за выполнение следующих задач:

(i) одобрение или отклонение спецификаций, инструкций по отбору проб, методик испытаний и других процедур по контролю качества;

(ii) одобрение условий для передаваемых на аутсорсинг испытаний;

(iii) контроль исходного сырья, исходных материалов, медицинских изделий, которые используются в составе комбинированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, упаковочных материалов, промежуточных, нефасованных и готовых препаратов (включая их одобрение или отклонение). В отношении аутологичных или аллогенных лекарственных препаратов в сценарии совместимого донора необходимо проверить совместимость между происхождением исходного материала и реципиентом (необходимо проверить сведения о происхождении клеток или тканей).

Если в исключительных случаях материалы с истекшим сроком годности были разрешены для использования в производственном процессе, лицо, ответственное за контроль качества, обязано обеспечить их качество при помощи соответствующих повторных испытаний;

(iv) проверка контрольных и (или) архивных образцов материалов и препаратов;

(v) обеспечение выполнения всех необходимых испытаний и проведения оценки связанных с ними записей о производственном процессе и проведенных испытаниях;

(vi) обеспечение мониторинга стабильности препаратов;

(vii) участие в расследованиях, связанных с качеством препарата.

12.13. Необходимо документально оформить все действия, перечисленные в подразделе 12.1 настоящей части. Необходимо разработать письменные процедуры в отношении задач, перечисленных в подпунктах (iii) – (vi) пункта 12.12 настоящего подраздела.

12.14. Персонал по контролю качества должен иметь доступ в производственные зоны для осуществления отбора проб и проведения расследований (при необходимости). Также должны быть доступны все документы, которые необходимы для оценки контроля качества (например, описание процедур или записи о производственном процессе и проведенных испытаниях).

12.2. Отбор проб (образцов)

12.2.1. Общие принципы

12.15. Пробы должны быть репрезентативными для серии материалов или препаратов, из которых они отобраны. Необходимо идентифицировать контейнеры с нефасованной продукцией, из которых отбираются пробы. Идентификацию проб стерильных материалов или проб, взятых во время производства, необходимо выполнять другими подходящими способами.

12.16. Отбор проб должен производиться и документально оформляться в соответствии с письменными процедурами, предусматривающими описание метода отбора проб (включая количество отбираемой пробы), соблюдаемых мер предосторожности, условий хранения и т. д. Контейнеры с пробами (образцами) должны иметь маркировку (этикетку) с указанием как минимум содержимого, номера

серии и даты отбора пробы. Если используются контейнеры небольшого размера, необходимо рассмотреть возможность нанесения штрих-кодов или других способов, позволяющих получить доступ к этой информации.

12.2.2. Архивирование проб (образцов)

12.17. Пробы (образцы) хранятся для проведения анализа в течение срока годности (срока хранения) (при необходимости) рассматриваемой серии (контрольный образец) и для подтверждения идентичности (архивный образец – образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готового препарата). В некоторых случаях контрольный образец и архивный образец могут быть идентичными и являться единицами продукции в окончательной упаковке.

12.18. Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее двукратного аналитического контроля серии, предусмотренного требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование. Допускается неисполнение этого требования ввиду дефицита материалов или ограниченного размера серий (например, аутологичные лекарственные препараты, аллогенные препараты в сценарии совместимого донора, препараты для сверхредких заболеваний, препараты для использования в клиническом исследовании, впервые проводимом с участием человека при очень небольшом масштабе производства).

12.19. Архивный образец должен быть упакован в окончательную первичную упаковку или в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичный контейнер, в котором продается препарат.

12.20. Пробы (образцы) должны храниться в условиях, указанных в информации о препарате. Для препаратов и материалов с коротким сроком годности необходимо тщательно продумать возможность

использования иных условий хранения, обеспечивающих максимальную стабильность.

12.21. Необходимо документально оформить план отбора проб (образцов). План отбора проб (образцов) необходимо усовершенствовать исходя из отдельных характеристик препарата. При составлении плана отбора проб (образцов) производитель обязан учитывать риски, имеющиеся практические ограничения, и возможные меры по их снижению (например, более активное использование внутрипроизводственных контролей). План отбора проб (образцов) производителя должен быть надлежащим образом обоснован.

12.22. При обосновании плана отбора проб (образцов) необходимо руководствоваться следующим:

12.23. • Для образцов исходного сырья контрольные образцы критического исходного сырья (например, цитокины, факторы роста, ферменты, сыворотки) являются важными для расследования возможных проблем, связанных с качеством препарата. Оценку того, является ли конкретное исходное сырье критичным, должен выполнять производитель (или, в соответствующих случаях, спонсор, или держатель регистрационного удостоверения) с учетом конкретных рисков и возможных мер по их снижению (например, усиленный контроль качества). Принятые решения необходимо документировать. Пробы (образцы) критического исходного сырья необходимо хранить в течение срока годности соответствующего исходного сырья.

12.24. • Пробы (образцы) исходных материалов необходимо, как правило, хранить в течение 2 лет после выпуска серии. Архивирование образцов может быть затруднено из-за недостаточного количества материалов. Ввиду такого дефицита материалов допускается не хранить контрольные образцы клеток или тканей, используемых в качестве

аутологичных высокотехнологичных лекарственных препаратов и определенных аллогенных высокотехнологичных лекарственных препаратов (в сценарии совместимого донора). В остальных случаях, при возникновении опасений по поводу недостаточного количества материалов, возможна модификация стратегии отбора проб (образцов) при условии, что это обоснованно и приняты соответствующие меры по снижению рисков.

12.25. • Пробы (образцы) действующих веществ и промежуточных продуктов необходимо, как правило, хранить в течение 2 лет после выпуска серии. В отношении высокотехнологичных лекарственных препаратов не всегда возможно разделить отбор проб (образцов) исходных материалов, действующего вещества, промежуточного продукта и готового лекарственного препарата. Подходы к хранению, связанные с недостаточным количеством исходных материалов, указанные в пункте 12.24 применимы (с необходимыми адаптациями) к требованиям по хранению проб (образцов) действующих веществ и промежуточных продуктов.

12.26. • Пробы (образцы) материалов первичной упаковки необходимо архивировать в течение срока годности (срока хранения) рассматриваемого готового препарата. Допускается не хранить пробы (образцы) материалов первичной упаковки в определенных случаях с учетом рисков материалов и (или) других применимых подходов (например, увеличение контролей качества, зарегистрированный в качестве медицинского изделия материал первичной упаковки). Решение не хранить пробы (образцы) материалов первичной упаковки необходимо обосновать и оформить документально.

12.27. • Проба (образец) в окончательной упаковке (архивный образец) необходимо хранить на каждую серию в течение не менее 1 года

после истечения срока годности. Однако архивный образец не требуется для аутологичных или аллогенных лекарственных препаратов в сценарии совместимого донора, поскольку единица материала, производимая из тканей или клеток пациента, будет вводиться пациенту. При отсутствии возможности сохранения архивного образца в досье на серию допускается включение фотографии или копии этикетки.

12.28. Период архивного хранения проб (образцов) исходных материалов, действующего вещества и промежуточного продукта необходимо скорректировать с учетом данных о стабильности и о сроке годности (сроке хранения) препарата. В связи с этим могут быть обоснованы более короткие периоды. В случае короткого срока годности (срока хранения) производитель обязан решить, является ли архивирование образца в условиях, продлевающих срок годности (таких как криоконсервация), репрезентативным для намеченной цели. Например, криоконсервация свежих клеток может сделать образец непригодным для целей установления характеристик, но образец может быть пригоден для контроля на стерильность или вирусную безопасность (объем образцов допускается уменьшить в соответствии с намеченной целью). Если криохранение образца считается недостаточным для намеченной цели, производитель обязан предусмотреть альтернативные подходы (например, хранение в качестве образца такого промежуточного продукта, как дифференцированные клетки).

12.3. Испытания контроля качества

12.29. Проведение испытаний контроля качества необходимо для обеспечения соответствия каждой серии установленным спецификациям. Внутрипроизводственные контрольные испытания необходимо

проводить на соответствующих стадиях производства для контроля важных для качества препарата условий.

12.30. Испытания критического исходного сырья, исходных материалов, действующего вещества, промежуточных продуктов, готовых лекарственных препаратов и исследования стабильности необходимо проводить в соответствии с условиями, указанными в регистрационном досье или досье на клиническое исследование.

12.31. Методики испытаний контроля качества должны быть валидированы, также должны быть созданы стандартные материалы (если это возможно) для квалификации и рутинных испытаний. В отношении исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов уровень валидации должен соответствовать фазе разработки препарата и критичности результатов испытаний с учетом рисков для пациента (согласно разделу 10.4 настоящей части).

12.32. Проведенные испытания контроля качества необходимо документировать. Записи о них должны включать в себя следующие данные:

(i) наименование исходных материалов или препарата и, если применимо, лекарственной формы;

(ii) номер серии и, если применимо, наименование производителя и (или) поставщика;

(iii) ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;

(iv) результаты испытаний, включая наблюдения и расчеты, а также ссылки на любые сертификаты анализа;

(v) даты проведения испытаний;

(vi) инициалы лиц, выполнивших испытания (или другая подходящая система идентификации);

(vii) инициалы лиц, проводивших контроль за испытанием и расчеты (или другая подходящая система идентификации) (если обосновано);

(viii) заключение о выдаче разрешения или отклонении (или решение о другом статусе), дата и подпись ответственного лица;

(ix) ссылки на использованное оборудование.

12.33. Материалы, реактивы, питательные среды и стандартные образцы, используемые для испытаний контроля качества, должны быть надлежащего качества и использоваться в соответствии с инструкциями. Там, где необходимо, следует предусмотреть их проверку и (или) испытания на подлинность после приемки или перед использованием.

Технический трансфер методик испытаний

12.34. Трансфер методик испытаний из одной лаборатории (передающая лаборатория) в другую лабораторию (принимающая лаборатория) необходимо подробно описать в протоколе трансфера.

12.35. Протокол трансфера должен включать в себя, в том числе, следующие параметры:

(i) идентификация проводимых испытаний и соответствующие методики испытаний, подвергающиеся трансферу;

(ii) идентификация любых дополнительных требований к обучению персонала;

(iii) идентификация стандартов и испытуемых образцов;

(iv) идентификация любых специальных условий транспортирования или хранения испытуемых объектов;

(v) критерии приемлемости.

12.36. Отклонения от протокола трансфера должны быть расследованы до завершения процесса технического трансфера. Отчет о

техническом трансфере должен содержать результат процесса (в сравнении с методикой на материнской лаборатории) и определять области, требующие дальнейшей ревалидации методик испытаний (если применимо).

12.4. Программа по продолжению исследований стабильности

12.37. После выдачи регистрационного удостоверения необходимо иициировать программу по продолжению исследований стабильности для проверки того, что в соответствующих условиях хранения (предусмотренных требованиями регистрационного досье) препарат остается в пределах спецификации в течение срока годности (срока хранения). Методология программы по продолжению исследований стабильности может отличаться от подхода, используемого для получения данных о стабильности, указанных в регистрационном досье при подаче заявления о регистрации (например, другая частота испытаний), при условии, что эта методология обоснована.

12.38. Текущее исследование стабильности необходимо проводить на готовом препарате (на выпускаемой производителем промышленной серии). Если промежуточные препараты могут храниться продолжительный период времени, необходимо рассмотреть включение в программу по продолжению исследований стабильности тех серий, которые произведены из материалов, хранившихся в течение более длительного периода времени. Исследования стабильности восстановленного препарата проводятся во время разработки препарата и не требуют мониторинга на непрерывной основе. Допускается использование суррогатных материалов (материалов, получаемых от здоровых добровольцев) в отношении аутологичных лекарственных

препаратов (или сценария совместимого донора), если серия готового препарата должна быть введена пациенту полностью.

12.39. Количество серий и частота испытаний должны быть достаточными для проведения анализа тенденций. Если не обосновано иное, в программу по продолжению исследований стабильности включается не менее одной серии препарата в год (исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии или другая частота испытаний не обоснована по иной причине). Результаты, выходящие за пределы спецификации, и значительные атипичные тенденции подлежат расследованию с оценкой их возможного влияния на промышленные серии высокотехнологичного лекарственного препарата. О любых подтвержденных результатах испытаний, выходящих за пределы спецификации, необходимо сообщать соответствующим уполномоченным органам государств-членов в сфере обращения лекарственных средств.

13. Деятельность, передаваемая для выполнения третьей стороне (аутсорсинг)

13.1. Общие принципы

13.10. Деятельность, передаваемая на аутсорсинг третьей стороне (включая консультационную работу), должна регулироваться письменным соглашением, в котором устанавливается ответственность каждой из сторон. В контракте необходимо четко установить роль и ответственность в случае обнаружения дефектов качества, а также (если применимо) обязанности каждой стороны в отношении прослеживаемости.

13.2. Обязанности заказчика

13.11. Перед передачей любой деятельности на аутсорсинг производитель, или спонсор, или держатель регистрационного удостоверения (далее, применительно к данному подразделу, – заказчик) обязан оценить пригодность исполнителя для выполнения им передаваемой на аутсорсинг деятельности. Заказчик также отвечает за включение в контракт положений, обеспечивающих выполнение условий, предусмотренных регистрационным досье или досье на клиническое исследование, а также требований настоящих Правил.

13.12. В исключительных случаях, если передаваемая на аутсорсинг деятельность является высокоспециализированным испытанием (например, испытание на кариотип), допускается, чтобы исполнитель не был сертифицирован на соответствие требованиям надлежащей производственной практики при условии, что он соответствует подходящим стандартам качества, значимым для передаваемой на аутсорсинг деятельности (например, ISO) и что такое отсутствие сертификации должным образом обосновано.

13.13. Заказчик обязан предоставить исполнителю подробную информацию о препарате и производственном процессе, а также любые другие данные, необходимые для правильного выполнения передаваемой на аутсорсинг деятельности.

13.14. Заказчик обязан рассмотреть и оценить записи и результаты, связанные с деятельностью, переданной на аутсорсинг.

13.3. Обязанности исполнителя

13.15. Исполнитель должен принять все необходимые меры (например, предоставить соответствующие помещения, оборудование,

обученный персонал и др.) для надлежащего выполнения деятельности, переданной на аутсорсинг. Особое внимание следует уделить предотвращению перекрестной контаминации и обеспечению прослеживаемости.

13.16. Исполнитель не вправе вносить изменения в процесс, помещения, оборудование, аналитические методы, спецификации или любой другой элемент, относящийся к передаваемой на аутсорсинг деятельности, без предварительного одобрения заказчика.

13.17. Все записи, относящиеся к передаваемой на аутсорсинг деятельности, а также контрольные образцы необходимо либо передать заказчику, либо предоставить заказчику доступ к ним.

13.18. Исполнитель не вправе передавать третьей стороне работы или услуги, порученные ему по контракту, без предварительного рассмотрения и согласования с заказчиком.

13.19. Исполнитель должен понимать, что деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг), включая проведение анализа по контракту, подлежит проверке уполномоченными органами государств-членов в сфере обращения лекарственных средств.

14. Дефекты качества и отзыв продукции

14.1. Дефекты качества

14.10. Необходимо внедрить систему, обеспечивающую регистрацию всех претензий по качеству, полученных в устной (письменной) форме и их тщательное расследование. Персонал, ответственный за работу с претензиями и расследованиями дефектов качества, должен быть независимым от подразделений маркетинга и продаж организации, если не обосновано иное. Если уполномоченное

лицо, задействованное в подтверждении соответствия (сертификации) рассмотренной серии (серий), не участвует в расследовании, его необходимо своевременно информировать о любых расследованиях.

14.11. Необходимо разработать операционные процедуры, описывающие действия, выполняемые при получении претензии, в частности, порядок определения потенциальных корневых причин дефекта качества, оценки риска (рисков), связанного с дефектом качества, необходимости принятия соответствующих корректирующих или предупреждающих действий, оценки влияния, которое может оказать на доступность лекарственного препарата для пациентов любое действие по отзыву, а также необходимость уведомить ответственных сотрудников организации и соответствующие уполномоченные органы государств-членов о таком влиянии. При отсутствии возможности выяснить корневую причину, необходимо определить наиболее вероятные причины.

14.12. Если после поставки препарата становится известна дополнительная информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), затрагивающая качество препарата, необходимо провести анализ риска (рисков) и, при необходимости, провести корректирующие или предупреждающие действий.

14.13. Если обнаружен или подозревается дефект качества в какой-то одной серии, проводится оценка необходимости проверки других серий (других препаратов (если обосновано)), чтобы определить, были ли они также подвержены этому воздействию.

14.14. Расследование дефекта качества должно включать в себя анализ предыдущих отчетов о дефектах качества или других значимых сведений о любом признаке специфичных или повторяющихся проблем.

14.15. Приоритет во время расследования необходимо отдавать принятию соответствующих мер по управлению риском для обеспечения безопасности пациентов. Все принятые решения и меры необходимо документально оформить. Эффективность принятых корректирующих и (или) предупреждающих действий должна мониторироваться в соответствии с принципами управления рисками.

14.16. Записи о дефекте качества необходимо архивировать и использовать для выявления любых специфических или повторяющихся проблем, требующих внимания. Необходимо своевременно информировать уполномоченные органы государств-членов о случаях подтвержденного дефекта качества высокотехнологичного лекарственного препарата (нарушения производственного процесса, порча препарата, обнаружение фальсификации, несоответствие требованиям регистрационного досье или файл спецификаций и инструкций на препарат либо любые другие серьезные проблемы с качеством), которые могут привести к отзыву препарата из обращения на рынке или аномальному ограничению поставки. О незапланированных отклонениях в случаях, указанных в подразделе 11.4 настоящей части, уполномоченные органы государств-членов уведомлять не требуется.

14.17. Если высокотехнологичный лекарственный препарат производится организацией, не являющейся держателем регистрационного удостоверения или спонсором, роль и обязанности производителя, держателя регистрационного удостоверения или спонсора и любых других значимых третьих сторон в отношении оценки, принятия решений, распространения сведений и принятия мер по снижению рисков необходимо изложить в письменном виде.

Дополнительные требования для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов

14.18. Если протоколом клинического исследования предусмотрено ослепление исследуемых лекарственных препаратов, производитель обязан внедрить процедуру быстрого разослепления ослепленных препаратов, если это необходимо для быстрого отзыва. Эта процедура предназначена для обеспечения возможности оперативного отзыва исследуемых препаратов и должна раскрывать их подлинность строго в необходимом для этого объёме.

14.2. Отзывы препаратов и другие меры по снижению риска

14.19. Меры для работы с дефектами качества должны быть пропорциональны рискам. Приоритетом является защита пациентов. Во всех возможных случаях принимаемые меры необходимо заранее рассмотреть совместно с заинтересованными уполномоченными органами.

14.20. Необходимо внедрить письменные процедуры отзыва препаратов, включая описание способа инициации (запуска) отзыва, лиц, информируемых в случае отзыва (включая соответствующие уполномоченные органы и клинические центры), и порядок обращения с отозванным материалом. Процедура отзыва должна предусматривать сверку между количеством поставленной и возвращенной продукции, а также регистрацию всех совершаемых действий до момента ее завершения. Приемлемой альтернативой возврату препарата является документально подтвержденное уничтожение несоответствующего препарата в клиническом центре. Отозванные препараты необходимо четко идентифицировать и изолировать от другой продукции.

14.21. Необходимо обеспечить возможность оперативного начала процедуры отзыва высокотехнологичных лекарственных препаратов в любое время. В некоторых случаях и в целях защиты здоровья населения может потребоваться отзыв препаратов до установления корневой причины или всего масштаба дефекта качества.

14.22. Чтобы проверить надежность процедуры отзыва зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов, необходимо рассмотреть возможность проведения имитаций действий по отзыву. Имитация действий по отзыву не всегда является соответствующей мерой в определенных условиях (например, аутологичные высокотехнологичные лекарственные препараты, аллогенные высокотехнологичные лекарственные препараты в сценарии совместимого донора, высокотехнологичные лекарственные препараты, для которых промежуток времени между производством и введением препарата пациенту очень короткий).

14.23. До начала процедуры отзыва препарата необходимо уведомить все заинтересованные уполномоченные органы государств-членов, за исключением случаев, когда требуется срочная мера для защиты здоровья населения.

14.24. Необходимо разработать план действий в случае невозможности отзыва препарата, если препарат уже был введен пациенту.

14.25. Наряду с отзывом препаратов, существуют другие меры по снижению рисков, которые могут быть рассмотрены как часть системы управления рисками, связанными с дефектами качества (например, передача соответствующей информации медицинским работникам).

Дополнительные требования для исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов

14.26. Процедуры отзыва исследуемых высокотехнологичных лекарственных препаратов и их документальное оформление должны быть согласованы спонсором и производителем (если они являются разными юридическими лицами). Производитель, исследователь и представитель спонсора должны понимать свои обязанности при выполнении отзыва. Необходимо вести и сохранять записи по учету возвращенных лекарственных препаратов.

15. Меры контроля производственной среды для высокотехнологичных лекарственных препаратов, содержащих генетически модифицированные организмы или состоящих из них

15.10. Работа с высокотехнологичными лекарственными препаратами, содержащими генетически модифицированные организмы или состоящими из них, может представлять риск для производственной среды, требует принятия дополнительных мер, направленных на обеспечение контроля производственной среды. В качестве первого шага необходимо выполнить оценку рисков, принимая во внимание риски для изолированного высокотехнологичного лекарственного препарата, а также риски в случае распространения продукта внутри подвергшихся воздействию клеток-хозяина. Результатом оценки рисков должно быть присвоение препарату соответствующей категории (незначительного, низкого, умеренного или высокого риска) контаминации производственной среды.

15.11. Необходимо создать меры, направленные на предотвращение контаминанта в соответствии с риском при производстве препарата, с которым ведется работа, включая меры,

касающиеся планировки помещений, организационные и технические меры, а также меры в отношении обращения с остатками продукции, сырья и материалов.

15.12. Если используются вирусные векторы с ограниченной репликацией, необходимо предусмотреть меры для предотвращения привнесения вирусов дикого типа, которые могут привести к образованию рекомбинантных векторов, способных к репликации. Работа с вирусными векторами должна происходить в сегрегированной зоне и в боксе биологической безопасности или изоляторе.

15.13. Необходимо внедрить соответствующие меры деконтаминации, если персонал или материалы перемещаются из зоны, содержащей генетически модифицированные организмы, в зону, не содержащую такие организмы, или между зонами, содержащими разные генетически модифицированные организмы. По возможности следует использовать однонаправленные потоки (движения воздуха, персонала, сырья, материалов и продукции).

15.14. Необходимо также разработать план (планы) экстренных действий (в соответствии с категоризацией потенциального риска), принимаемых в случае случайного выпуска в производственную среду. План должен предусматривать меры по локализации, обеспечение защиты персонала, очистки, деконтаминации, организации работы с отходами, а также меры по обеспечению информирования уполномоченных органов государств-членов и, при необходимости, экстренных служб.

15.15. Для зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов оценка риска, меры по локализации и план (планы) экстренных действий должны являться обязательной частью плана управления рисками.

15.16. Настоящий раздел не ограничивает требования, которые могут применяться к исследуемым высокотехнологичным лекарственным препаратам в соответствии с законодательством государств-членов в сфере обращения продукции, содержащей генетически модифицированные организмы или состоящими из них.

16. Восстановление препарата после выпуска серии

16.1. Действия по восстановлению лекарственных препаратов

16.10. Действия по восстановлению лекарственных препаратов можно выполнять в месте введения препарата (например, в больничных аптеках) вне пределов производственной площадки и без соблюдения требований надлежащей производственной практики.

16.11. Для целей настоящей части используется понятие «восстановление», включающее в себя действия, которые необходимо совершить после выпуска серии и до введения препарата пациенту и которые не рассматриваются в качестве производственной стадии (вместе с тем, измельчение и придание формы являются частью хирургических процедур, поэтому не относятся к действиям по производству лекарственного препарата или его восстановлению). Однако никакая деятельность, влекущая за собой существенную манипуляцию, не может считаться восстановлением (например, культивирование). Существенные манипуляции необходимо выполнять в рамках деятельности регулируемой требованиями правил надлежащей производственной практики.

16.12. Примеры действий по восстановлению, значимые для высокотехнологичных лекарственных препаратов, включают в себя:

стадии размораживания, промывки, замены буфера, центрифугирования, необходимые для удаления раствора консерванта (например, диметилсульфоксида (ДМСО)), удаление производственных примесей (остаточного количества раствора консерванта, мертвых клеток), включая фильтрацию;

(ре)суспендирование, растворение или разведение растворителем или буфером, диспергирование;

смешивание препарата с собственными клетками пациента, с адъювантом и (или) с другими веществами, добавляемыми в целях введения (включая матрицы). Смешивание генотерапевтического вектора с аутологичными клетками является производственной деятельностью, которую необходимо выполнять в рамках деятельности регулируемой требованиями правил надлежащей производственной практики;

разделение препарата и использование его далее в раздельных дозах, подбор дозы (например, подсчет клеток);

загрузка в системы доставки или хирургические изделия, перенос в инфузионный мешок или шприц.

Положения абзацев 2 – 6 настоящего пункта не распространяются на лекарственные препараты, не являющиеся высокотехнологичными.

16.13. Стадии, указанные в пункте 16.12 настоящего раздела могут быть частью процесса восстановления, только если обосновано, что их невозможно выполнить в рамках производственного процесса до выпуска серии без негативного влияния на препарат. Кроме того, указанные действия могут считаться восстановлением, только если они выполняются в месте введения (то есть не допускается передавать указанные стадии на аутсорсинг третьей стороне, которая не соответствует требованиям производственной практики).

16.2. Обязанности производителя в связи с действиями по восстановлению

16.14. Производитель (или, в соответствующих случаях, спонсор либо держатель регистрационного удостоверения) обязан описать процесс восстановления, включая используемое оборудование и требования к месту введения. Инструкции должны быть достаточно подробными и понятными, чтобы можно было избежать негативного влияния на качество препарата (например, если восстановление предусматривает размораживание, необходимо указать время нахождения при комнатной температуре, скорость изменения температуры во время размораживания, использование водяной бани и т. д.).

16.15. Если восстановление требует использования растворителей и (или) других материалов, их необходимо указать или предоставить.

16.16. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов производитель обязан валидировать процессы восстановления, которые необходимо выполнять с момента выпуска серии до момента введения лекарственного препарата пациенту (то есть с помощью соответствующих исследований необходимо продемонстрировать, что установленный процесс восстановления достаточно устойчив и постоянен, чтобы препарат мог вводиться без негативного влияния на профиль качества, безопасности и эффективности высокотехнологичного лекарственного препарата).

16.17. Соответствие организации (площадки) введения высокотехнологичного лекарственного препарата утвержденному производителем процессу восстановления не входит в сферу ответственности производителя и не регулируется требованиями надлежащей производственной практики.

17. Автоматизированное производство высокотехнологичных лекарственных препаратов

17.1. Общие принципы

17.10. Если продукт автоматизированной системы производства (далее – автоматизированное оборудование) соответствует определению высокотехнологичного лекарственного препарата, к нему применяются требования указанной группы препаратов. В отношении зарегистрированных высокотехнологичных лекарственных препаратов или высокотехнологичных лекарственных препаратов, используемых в условиях клинического исследования, применяются требования надлежащей производственной практики (в соответствии с положениями, указанными в настоящей части).

17.11. Использование автоматизированного оборудования может оптимизировать выполнение соответствия определенных требований надлежащей производственной практики, а также давать определенные преимущества в отношении качества препарата. В настоящем разделе приводятся некоторые частные аспекты, значимые для использования этой технологии в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов, однако также применяются положения остальных разделов настоящей части (если не указано иное).

17.2. Автоматизированное оборудование

17.12. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов отвечает за их качество и обязан обеспечить пригодность автоматизированного оборудования для достижения конкретной поставленной цели.

17.13. Объем мероприятий для подтверждения пригодности допускается сократить, если автоматизированное оборудование предназначено его производителем (в официальной документации на оборудование) для целевого назначения в соответствии с требованиями актов органов Союза в сфере обращения медицинских изделий. Факт предназначения сам по себе является недостаточным (то есть автоматизированное оборудование не может расцениваться в качестве медицинского изделия) для подтверждения пригодности, требуемой в соответствии с настоящей частью.

17.14. Особое значение имеет выполнение производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов нижеследующих обязательств:

17.15. Квалификация оборудования. Применяется процесс квалификации в соответствии с разделом 10.1 настоящей части. Спецификации требований пользователя должны быть понятными, однозначными и достаточно подробными, чтобы обеспечить пригодность автоматизированного оборудования для запланированных операций.

17.16. Объем сведений, получаемых от производителя автоматизированного оборудования, должен быть достаточным для того, чтобы производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов полностью понимал принцип работы автоматизированного оборудования и был способен определить стадии, критические для качества, безопасности и эффективности препарата. При необходимости (например, в случае пробелов в информации, представленной производителем автоматизированного оборудования, или отклонениях от представленных рабочих инструкций) производитель

высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан разработать дополнительные испытания и операционные процедуры.

17.17. Автоматизированное оборудование не должно использоваться в нарушение рекомендаций его производителя (поставщика) до полной валидации нового режима работы этого оборудования.

17.18. Необходимо разработать стандартные операционные процедуры. Стандартные операционные процедуры должны быть достаточно понятными и подробными, чтобы операторы понимали производственный процесс и связанные с ним риски. Указанные процедуры должны также обеспечивать возможность быстрого обнаружения любого отклонения и принятия соответствующих мер.

17.19. Соответствующее обслуживание. Обязательным является обслуживание автоматизированного оборудования для обеспечения оптимальных условий использования и недопущения незапланированных отклонений и случаев неисправной работы.

17.20. Выполнение через регулярные интервалы времени программы обслуживания и калибровки, необходимых для обеспечения стабильной работы автоматизированного оборудования, должно быть описано в документации его производителя. Производитель высокотехнологичных лекарственных препаратов обязан обеспечить выполнение программы обслуживания. Разделение обязанностей между производителем автоматизированного оборудования и производителем высокотехнологичных лекарственных препаратов необходимо документально оформить.

17.21. Асептическая обработка. Автоматизированное оборудование необходимо использовать только в условиях, которые обеспечивают асептическую обработку (например, валидация процессов очистки,

стерилизация многоразовых материалов, контактирующих с препаратом, достаточные проверки сохранности оборудования, например, при помощи испытания на удержание давления или испытания на протечку и т. д).

17.22. Необходимо вести записи о серии и прослеживаемости.

17.3. Персонал

17.23. Персонал, задействованный в производстве, должен быть в достаточной степени подготовлен и понимать связанные с процессом риски (включая риски для эффективности препарата).

17.4. Помещения

17.24. В соответствии с разделом 9.5.1 настоящей части помещение, в котором используется закрытая система, должно по меньшей мере относиться к классу D. Помещение материала в оборудование и извлечение материала из него являются критической стадией, поэтому необходимо применить валидированную процедуру для защиты препарата от риска контаминации.

17.25. Закрытые системы могут быть размещены в контролируемой, но неклассифицированной производственной среде в исключительных случаях в условиях, указанных в подразделе 9.5.1 настоящей части.

17.5. Производство и валидация процесса

17.26. Необходимо определить моменты, когда начинается и заканчивается производственный процесс, а также четко установить роль и обязанности всех участников процесса, вовлеченных в него в разные моменты времени.

17.27. Возможности внутрипроизводственных контролей могут быть ограничены непрерывным производством в закрытом оборудовании. В подобных случаях необходимо осуществлять непрерывный мониторинг критических параметров процесса и других входных параметров, влияющих на качество препарата (в соответствии с требованиями регистрационного досье или досье на клиническое исследование), если это технически возможно. Если непрерывный мониторинг технически невозможен, требуется мониторинг через соответствующие интервалы с учетом критичности параметра и рисков. Данные о параметрах процесса необходимо хранить как часть досье на серию.

17.28. Выполнить валидацию асептической обработки необходимо также с помощью моделирования наполнения средой. Рекомендуемая периодичность 2 раза в год, однако периодичность может меняться с учетом рисков (в соответствии с подразделом 9.5.2 настоящей части).

17.6. Сертификация серий уполномоченным лицом

17.29. Сертификация серий уполномоченным лицом – фундаментальное требование для всех лекарственных препаратов, включая высокотехнологичные лекарственные препараты, производимые с использованием автоматизированного оборудования.

18. Определения

Для целей настоящей части используются понятия, которые означают следующее:

«валидация очистки» (cleaning validation) – документально оформленное подтверждение того, что данная процедура очистки эффективно и воспроизводимо удаляет контаминанты, остатки

предыдущего продукта и чистящие средства ниже заранее установленного порога;

«верификация очистки» (cleaning verification) – сбор доказательств при помощи соответствующего анализа после каждой серии или кампании, чтобы доказать, что содержание контаминантов, остатков предыдущего препарата или чистящих средств были снижены до значений ниже заранее установленного порога;

«воздушный шлюз» (air-lock) – ограниченное пространство с двумя или более дверями, которое располагается между двумя или более помещениями (например, между разными классами чистоты), в целях контроля потока воздуха между этими помещениями при необходимости обеспечения в них доступа. Воздушный шлюз создается и используется для перехода персонала или перемещения материалов;

«высокотехнологичные лекарственные препараты» (ВТЛП) (advanced therapy medicinal product (ATMP)) – генотерапевтические лекарственные препараты, лекарственные препараты на основе соматических клеток и тканеинженерные лекарственные препараты;

«главная посевная культура» (master seed lot) – культура микроорганизма (вируса или бактерии), распределенная из одной емкости в контейнеры в рамках одной операции способом, обеспечивающим однородность, предотвращающим возможность контаминации и обеспечивающим стабильность;

«главный банк клеток» (master cell bank) – полностью охарактеризованная культура клеток, распределенная в контейнеры за одну операцию, обрабатываемая совместно таким образом, чтобы обеспечить ее однородность, и сохраняемая таким способом, чтобы обеспечить стабильность. Главный банк клеток используется для получения всех рабочих банков клеток;

«животное-основатель» (founder animal) – животное, от которого изначально выведены животные-источники или животные-доноры;

«заказ на производство» (manufacturing order) – документ, содержащий запрос спонсора на производство определенного лекарственного препарата. Документ не должен содержать двусмысленные толкования и должен ссылаться на файл спецификаций на препарат и соответствующий протокол клинического исследования;

«закрытая система» (closed system) – система обработки, спроектированная и эксплуатируемая таким способом, чтобы избежать воздействия на лекарственный препарат или материал производственной среды. Внесение в закрытую систему материалов допускается при условии сохранения ее целостности и предотвращения контаминации продукта производственной средой (например, посредством применения стерильных коннекторов). В случаях, когда технологический процесс требует открытия системы (например, для установки фильтра), она должна быть возвращена в закрытое состояние после проведения обязательной стадии санитарной обработки или стерилизации перед возобновлением эксплуатации;

«запас клеток» (cell stock) – первичные клетки, наращенные до определенного числа клеток, подлежащие аликвотированию и использованию в качестве исходного материала для производства ограниченного количества партий высокотехнологичного лекарственного препарата на основе клеток;

«зона» (area) – определенный комплекс помещений в пределах здания, связанных с производством одного препарата или нескольких препаратов, имеющих общую систему воздухоподготовки (такая зона считается одной зоной);

«зона сдерживания» (contained area) – зона, сконструированная и эксплуатируемая таким образом (и оборудованная соответствующей подачей и фильтрацией воздуха), чтобы предотвратить контаминацию производственной среды биологическими агентами изнутри;

«изолятор» (isolator) – деконтаминированный модуль, поставляемый с воздухом качества класса А (ISO 5) или выше, который обеспечивает ненарушаемую непрерывную изоляцию его внутреннего пространства от внешней производственной среды (воздуха, окружающего чистое помещение и персонала);

«исходное сырье» (raw materials) – любые вещества, которые используются для производства или выделения действующего вещества (веществ), но из которых напрямую такое действующее вещество не получают (например, реагенты, питательные среды, фетальная сыворотка телят, добавки и буферные растворы, используемые в хроматографии, и др.);

«исходные материалы» (starting materials) – любое вещество биологического происхождения (например, микроорганизмы, органы и ткани растительного либо животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения и биотехнологические клеточные конструкты (клеточные субстраты, независимо от их рекомбинантности, включая первичные клетки));

«квалификация поставщиков» (qualification of suppliers) – процесс, направленный на подтверждение пригодности поставщиков установленным требованиям, который допускается выполнять разными способами (например, с помощью анкетирования по вопросам качества, проведения аудитов и т. д.);

«критическая чистая зона» (critical clean area) – зона, в которой лекарственный препарат подвергается воздействию производственной среды;

«нефасованный продукт» (bulk product) – лекарственный препарат, который прошел все стадии производства, за исключением окончательной упаковки;

«оснащенное состояние» (at rest) – состояние, при котором установлено оборудование, работают все системы HVAC и установки, но отсутствует персонал и при котором предельное содержание частиц должно достигаться после короткого периода очистки продолжительностью приблизительно 15 – 20 минут после завершения операций;

«производство по принципу кампаний» (campaigned manufacture) – последовательное производство ряда серий одного и того же лекарственного препарата за определенный период времени с последующим обязательным выполнением заранее установленных контрольных мер перед началом производства другого препарата. Использование одного и того же оборудования для разных лекарственных препаратов допускается при условии применения соответствующих контрольных мер;

«промежуточный продукт» (intermediate) – частично обработанный материал, который должен подвергаться дальнейшим производственным стадиям, прежде чем стать нефасованным продуктом;

«рабочая посевная культура» (working seed lot) – культура микроорганизма (вируса или бактерии), полученная из главной посевной культуры и предназначенная для использования в производстве;

«рабочий банк клеток» (working cell bank) – культура клеток, получаемая из главного банка клеток и предназначенная для приготовления культур клеток-продуцентов;

«свободный от специфической патогенной микрофлоры» (SPF) (specified pathogen free (SPF)) – материал животного происхождения (например, куриные эмбрионы или клеточные культуры), используемый для производства или контроля качества высокотехнологичных лекарственных препаратов, получаемый из групп особей (например, стай или стад), не имеющих определенных патогенов. Такие стаи или стада – это животные, имеющие общую среду обитания и своих собственных смотрителей, которые не контактируют с группами особей не свободными от специфической патогенной микрофлоры;

«сегрегированная зона» (segregated area) – сегрегированная зона в рамках производственной площадки, требующая отдельного криохранилища, отдельного производственного модуля (комплекса) с собственной системой HVAC, ограничений по передвижению персонала и перемещению оборудования (без соответствующих мер деконтаминации), а также использования и выделенного оборудования, зарезервированного для производства препарата одной разновидности со специфичным профилем рисков;

«система банков клеток» (cell bank system) – система, в соответствии с которой последовательные серии лекарственного препарата производятся посредством культивирования клеток, полученных из одного и того же главного банка клеток. Определенное количество контейнеров из главного банка клеток используются для приготовления рабочего банка клеток. Система банков клеток должна быть валидирована для уровня пассажей или количества удвоений

популяции, превышающих те, что достигаются в ходе рутинного производства;

«система посевных культур» (seed lot system) – система, в соответствии с которой последовательные серии лекарственного препарата производятся из одной и той же главной посевной культуры при заданном уровне пассажа. Для рутинного производства рабочая посевная серия производится из главной посевной культуры. Готовый препарат производится из рабочей посевной культуры, число пассажей которой из главной посевной культуры не превышает числа пассажей, установленного при клинических исследованиях и позволяющего обеспечить удовлетворительный уровень безопасности и эффективности. Для главной посевной культуры и рабочей посевной культуры ведется запись происхождения и фиксируется история пассажей;

«существенная манипуляция» (substantial manipulation) – любые манипуляции, которые не перечислены в разделе 17.2.2 приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы, а также иные манипуляции (при этом их перечень не является исчерпывающим), определенные в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств;

«файл спецификаций на препарат» (product specification file) – документ, содержащий или ссылающийся на спецификации, инструкции и другие сведения, необходимые для производства исследуемого высокотехнологичного лекарственного препарата и сертификации серии;

«фоновая чистая зона» (background clean area) – производственная зона, расположенная в непосредственной близости от критической чистой зоны;

«чистая зона» (clean area) – зона, спроектированная, обслуживаемая и контролируемая в целях предотвращения контаминации частицами и

микроорганизмами. Сведения по квалификации чистых помещений и установок для получения и распределения чистого воздуха, содержатся в стандартах серии ISO 14644;

«чистое помещение» (clean room) – помещение, спроектированное, обслуживаемое и контролируемое таким образом, чтобы предотвратить механическую и микробиологическую контаминацию лекарственных препаратов. Такому помещению должен присваиваться такой класс чистоты воздуха, требованиям к которому это помещение воспроизводимо соответствует;

«эксплуатируемое состояние» (in operation) – состояние, при котором работают все системы HVAC, оборудование и установки в присутствии персонала, выполняющего рутинные процедуры серийного производства.».