

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

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

1. По тексту

а) слова «правилами надлежащей производственной практики Союза, утверждаемыми Комиссией» в соответствующем падеже заменить словами «Правилами производственной практики»;

б) слова «правилами надлежащей лабораторной практики Союза, утверждаемыми Комиссией» в соответствующем падеже заменить словами «Правилами лабораторной практики»;

в) слова «правила надлежащей практики фармаконадзора Союза, утверждаемые Комиссией» в соответствующем падеже заменить словами «Правила практики фармаконадзора»;

г) слова «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утверждаемые Комиссией» в соответствующем падеже заменить словами «Правила регистрации и экспертизы».

2. В абзаце втором пункта 6.В.1 главы 2 слова «правилами надлежащей производственной практики Союза, утверждаемыми Комиссией» заменить словами «Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза,

утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77» (далее – Правила производственной практики).

3. В пункте 5.2. главы 4 слова «правилами надлежащей лабораторной практики Союза, утверждаемыми Комиссией» заменить словами «Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 (далее – Правила лабораторной практики)».

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

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

6. В подразделе 4.2 главы 15.4 слова «правилами надлежащей клинической практики Союза, утверждаемыми Комиссией» заменить словами «Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее – Правила клинической практики)».

7. В разделе 4 главы 18 слова «правил надлежащей клинической практики Союза» заменить словами «Правил клинической практики».

8. Дополнить указанные Правила главами 19 – 24 следующего содержания:

«Глава 19. Составление мастер-файла на плазму крови

I. Общие положения

1. Мастер-файл на плазму крови должен содержать информацию, указанную в разделе III приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы. Исходные материалы, используемые для производства плазмы крови должны соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) и Правил производственной практики.

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

Для целей настоящей главы используется понятие, которое означает следующее: «сертификат мастер-файла на плазму крови» – документ, которым уполномоченный орган (экспертная организация) государства-члена удостоверяет соответствие качества плазмы крови статьям (монографиям) Фармакопеи Союза, а при их отсутствии – статьям (монографиям) фармакопей государств-членов, а также Правилам производственной практики.

2. Каждое учреждение по забору (проверке) крови, должно получить одобрение уполномоченного органа в соответствии с законодательством государств-членов о донорстве крови и ее компонентов. Учреждения по забору (проверке) крови, занимающиеся деятельностью по переработке, хранению и транспортированию

плазмы, используемой для производства лекарственных препаратов должны пройти инспектирование на соответствие Правилам производственной практики.

В мастер-файл на плазму крови включается общая информация о плазме, с момента ее получения до формирования пула, важная для производства всех промежуточных фракций, включая криопреципитат, вспомогательных и действующих веществ, входящих в состав лекарственных средств или медицинских изделий, на которые распространяется мастер-файл на плазму крови.

3. Процедура сертификации мастер-файла на плазму крови не является обязательной при использовании мастер-файла на плазму крови в процессе производства криопреципитата и любых других промежуточных продуктов. Процесс производства, начинающийся с пула плазмы, не входит в досье мастер-файла на плазму крови. Его необходимо описать в соответствующих разделах регистрационного досье лекарственного препарата, медицинского изделия или нового разрабатываемого лекарственного препарата, находящегося на этапах клинического исследования до его регистрации.

4. В мастер-файл на плазму крови необходимо включать всю информацию в соответствии с настоящей главой. Ссылки на данные, содержащиеся в других мастер-файлах на плазму крови, не рекомендованы.

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

6. Заявителям или держателям регистрационного удостоверения, представляющим заключение (сертификат, свидетельство) Союза на мастер-файл на плазму крови, необходимо ссылаться на мастер-файл на плазму крови в регистрационном досье каждого лекарственного препарата, полученного из плазмы крови. Разрешается ссылаться на несколько мастер-файлов на плазму крови. Если информация относится к определенному лекарственному препарату (например, схема иммунизации доноров, используемая при производстве препаратов иммуноглобулинов специфических), ее необходимо включить в раздел 2.3.S регистрационного досье лекарственного препарата, полученного из плазмы крови. В мастер-файл на плазму крови, указанная информация не включается, за исключением случаев, рассмотренных в настоящем разделе.

II. Ежегодная актуализация мастер-файла на плазму крови

7. Информацию, содержащуюся в мастер-файле на плазму крови необходимо ежегодно актуализировать и представлять на рассмотрение и утверждение в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов.

8. Научная документация для ежегодной актуализации должна включать в себя следующую информацию:

- а) краткое описание всех изменений и обновлений;
- б) перечень изменений ежегодной актуализации, включающий в себя все изменения, утвержденные в течение года, а также находящиеся в процессе внесения изменения, заявление на которые подается для ежегодной актуализации (по форме приложения № 1 к настоящей главе). В указанном перечне должны быть приведены точные ссылки, с

указанием страницы, тома действующего мастер-файла на плазму крови;

в) все невыполненные обязательства (меры, которые предстоит принять в соответствии с принятыми решениями уполномоченных органов (экспертных организаций) государств-членов, проводивших экспертизу мастер-файла на плазму крови) и относящиеся к ним данные, касающиеся предыдущих экспертиз;

г) обобщенный мастер-файл на плазму крови. Такой обобщенный мастер-файл на плазму крови должен включать в себя все изменения и актуальную информацию с момента получения предыдущего сертификата мастер-файла на плазму крови (первоначального или ежегодно обновляемого) в том числе:

актуальные эпидемиологические данные и их научную оценку;

актуализацию раздела 1.1 мастер-файла на плазму крови, с указанием списка препаратов, входящих в форму заявления на первую выдачу сертификата на мастер-файл на плазму крови и действующего сертификата на мастер-файл на плазму крови. Список должен быть актуализирован с целью установления взаимосвязи между готовыми препаратами и источником плазмы для их получения. Актуализации этого списка не относятся к изменениям мастер-файла на плазму крови. Всем держателям регистрационных удостоверений, которые используют новый источник плазмы крови, приводящий к изменению процесса производства начиная со стадии пулирования плазмы, необходимо подать заявление на внесение изменения в регистрационное досье лекарственных препаратов в соответствии с приложением № 19 к Правилам регистрации и экспертизы. В остальных случаях необходимость внесения такого изменения в регистрационное досье при

использовании нового источника плазмы определяется степенью влияния вносимого изменения на качество готового препарата;

актуализацию разделов 2.1.3 и 2.3 мастер-файла на плазму крови.

При этом изменения данных разделов не относятся к изменениям мастер-файла на плазму крови, а являются актуализациями (первоначальной или ежегодной актуализацией) информации, представленной в предыдущем мастер-файле на плазму крови;

пересмотренная дорожная карта из раздела 1.3 мастер-файла на плазму крови (если это применимо);

информация об отказе от участия в дальнейшем получении и переработки плазмы крови третьих стран и (или) учреждений ранее или тестирование донорских материалов и пулов плазмы, или контейнера (контейнеров) для крови с указанием причины отказа (в случае, если имелись отказы от участия);

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

обновленные данные об участии в квалификационных исследованиях пулов плазмы (наименования тестируемых вирусных маркеров, в том числе с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот, приведенной в разделе 2.2.2 мастер-файла на плазму крови);

д) списки (перечни), включающие в себя:

случаи ретроспективного обнаружения признаков инфицирования донорского материала, включенного в пул плазмы, ВИЧ или вирусами гепатита А, В или С, произошедшие в течение прошедшего года. Данный перечень случаев должен прилагаться, несмотря на наличие обязательств у держателя регистрационного удостоверения извещать уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов

занимающиеся надзором за безопасностью лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови, о любых случаях обнаружения признаков заражения ВИЧ или гепатитом донорского материала, добавленного в пул плазмы крови;

число донаций с положительными результатами тестирования на вирусные маркеры с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот в предприятии по фракционированию крови. Если указанное тестирование минипулов проводится держателем мастер-файла на плазму крови, в мастер-файле на плазму крови необходимо представить результаты тестирования, с указанием количества проверенных минипулов и количества образцов донорской крови, показавших положительные результаты. Данные за прошлые годы указываются, если они актуальны для серий, которые могут находиться в обращении (например, информация о периоде, когда учреждение по забору (проверке) крови активно поставляло плазму крови).

III. Структура мастер-файла на плазму крови

9. Структура мастер-файла на плазму крови, включает в себя следующие разделы:

1. Общая информация (резюме) мастер-файла

1.1 Перечень лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови

1.2 Общая стратегия обеспечения безопасности плазмы крови

1.3 Общая логистика цепи поставки плазмы крови

2. Техническая информация об исходных материалах

2.1 Происхождение (источник) плазмы

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

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

2.1.3 Критерии отбора (отвода) доноров крови (плазмы)

2.1.4 Система прослеживаемости донаций в учреждениях по забору (проверке) крови

2.2 Качество и безопасность плазмы

2.2.1 Соответствие статьям Фармакопеи Союза или статьям фармакопей государств-членов

2.2.2 Исследование индивидуальных донаций крови (плазмы) и пулов крови (плазмы) на наличие инфекционных агентов, включая сведения об аналитических методиках и — в случае пулов плазмы — данные о валидации используемых методик

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

2.2.4 Условия хранения и транспортирования плазмы

2.2.5 Процедура карантинного хранения

2.2.6 Характеристики пула плазмы

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

IV. Требования к составлению мастер-файла на плазму крови

Раздел 1.1 Перечень лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови

10. В раздел 1.1 мастер-файла на плазму крови включается список всех лекарственных препаратов, на которые он распространяется, включая зарегистрированные лекарственные препараты и препараты, находящиеся на рассмотрении в уполномоченных органах (экспертных организациях) государств-членов с целью регистрации по форме, приведенной в таблице 1.

Таблица 1

Форма перечня лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови

Наименование лекарственного препарата, полученного из плазмы крови ^{1,2}	Торговое наименование (если применимо)		Сведения о регистрационном удостоверении (если применимо)		
	лекарственное средство	медицинское изделие	дата, номер	кем выдано	дата подтверждения регистрации (при наличии)

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

² Необходимо составить отдельные перечни на: лекарственные препараты, содержащие в качестве действующих веществ белки, выделенные из плазмы крови человека; медицинские изделия, содержащие в составе стабильные белки крови или плазмы крови; новые разрабатываемые лекарственные препараты; промежуточные фракции, включая криопреципитаты, продаваемые другим производителям; лекарственные препараты, содержащие в составе стабильные белки крови или плазмы крови (например, в качестве вспомогательных веществ или основных действующих веществ)

11. Кроме того, при наличии договоров и (или) соглашений между держателем мастер-файла на плазму крови и сторонними компаниями

следует также представить список лекарственных средств, имеющих в своем составе стабильные производные крови или плазмы крови человека (например, действующие вещества, вспомогательные вещества, стабилизаторы).

Раздел 1.2 Общая стратегия обеспечения безопасности плазмы крови

12. В раздел 1.2 мастер-файла на плазму крови включаются результаты проведенной оценки вклада в общую безопасность пула плазмы каждого из значимых этапов его получения, от сбора крови (плазмы) до формирования пула.

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

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

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

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

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

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

Необходимо представить схему (например, в виде диаграммы) проведения тестирования плазмы крови и стратегию тестирования пулов (минипулов плазмы крови) с целью подтверждения единства системы мер для обеспечения безопасности пула плазмы, принимаемых организацией в процессе сбора, тестирования, хранения и транспортирования плазмы крови.

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

Раздел 1.3 Общая логистика цепи поставки плазмы крови

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

Раздел 2. Техническая информация об исходных материалах

15. Качество и безопасность лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека, зависят от источника плазмы и

последующих процессов производства таких лекарственных препаратов. Заготовка, тестирование, переработка, хранение и транспортирование плазмы крови – факторы, влияющие на обеспечение качества лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови.

16. Учреждения по забору (проверке) крови должны:

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

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

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

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

Раздел 2.1.1 Информация об учреждениях по забору крови, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным

органом, а также эпидемиологические данные о гемотрансмиссивных инфекциях

19. В раздел 2.1.1 необходимо включить информацию об учреждениях по забору (проверке) крови, которая составляется по форме приложения № 2 к настоящей главе.

В информацию включается полный перечень наименований и адресов учреждений по забору крови, из которых поставляется плазма крови.

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

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

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

21. Характеристики донаций. Для каждого учреждения по забору крови в разделе 2.1.1 необходимо представить информацию о денежной выплате донорам за донацию с указанием вида выплаты.

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

22. В разделе 2.1.2 мастер-файла на плазму крови включают информацию об учреждениях, осуществляющих тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы, в том числе об их инспектировании и одобрении уполномоченным органом государства-члена представляется по форме приложения № 3 к настоящей главе.

23. Необходимо указать лабораторию, выполняющую тестирование, каждого из учреждения, осуществляющего тестирование. Если какое-либо тестирование (например, подтверждающее) проводится в отдельных лабораториях, их следует перечислить в виде списка в соответствии с приложением № 3 к настоящей главе.

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

Раздел 2.1.3 Критерии отбора (отвода)
доноров крови (плазмы)

25. Необходимо подтвердить, что в каждом учреждении по забору (проверке) крови соблюдаются критерии отбора (отвода) доноров крови (плазмы), предусмотренные законодательством государств-членов в

области донорства крови и требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов.

2.1.4 Система прослеживаемости донаций в учреждениях по забору (проверке) крови

26. В разделе 2.1.4 мастер-файла на плазму крови необходимо:

кратко описать действующую систему прослеживаемости каждой донации от учреждения по забору (проверке) крови, до готовых лекарственных препаратов, полученных их плазмы крови и, наоборот, включая лабораторию, где было проведено тестирование;

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

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

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

Раздел 2.2.1 Соответствие статьям
Фармакопеи Союза или статьям фармакопей государств-членов

27. В раздел 2.2.1 включаются:

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

описание условий производства плазмы крови, включая замораживание и хранение, существующие в каждом учреждении по забору (проверке) крови. Сведения о соблюдении требований Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требований фармакопей государств-членов по условиям замораживания и хранения оформляются в виде таблицы (по форме приложения № 3 к настоящей главе) с указанием назначения плазмы и выполнения требований по получению плазмы крови, предназначенной для выделения стабильных или лабильных белков. Условия замораживания плазмы крови должны быть подтверждены валидационными исследованиями.

Раздел 2.2.2 Исследование индивидуальных донаций крови (плазмы) и пулов крови (плазмы) на наличие инфекционных агентов, включая сведения об аналитических методиках и, в случае пулов плазмы данные о валидации используемых методик

28. В разделе 2.2.2 необходимо представить следующие сведения:

о проводимом тестировании для скрининга содержания маркеров инфекций согласно требованиям законодательства государств-членов в

области донорства крови и Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов;

о других скрининговых тестах.

Сведения представляются по форме, приведенной в таблице 2.

Таблица 2

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

Вид теста	Тестируемый образец		
	индивидуальная донация	минипул (размер) (при необходимости)	пул плазмы

HBsAg

Антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Антигены к ВИЧ-1 и ВИЧ-2

РНК ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Антитела к вирусу гепатита С

ДНК вируса гепатита В

РНК вируса гепатита С

ДНК парвовируса В19

Другие тесты

(указать название)

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

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

индивидуальной донации (пула) и принципы проведения повторного тестирования.

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

Таблица 3

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

Вид теста	Метод тестирования	Наименование коммерческого диагностического набора и (или) тест-системы	Производитель	Наличие разрешения к применению в Евразийском экономическом союзе (есть/нет)	Назначение		Лаборатория проведения тестирования
					Индивидуальные донации	Минипул (пул) плазмы	

HBsAg

Антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2

Антитела к вирусу гепатита С

РНК вируса гепатита С

ДНК парвовируса В19

Другие тесты (указать название)

Раздел 2.2.2.а. Валидация аналитических методик

Тестирование индивидуальных донаций

Серологические маркеры

32. В разделе 2.2.2.а. мастер-файла на плазму крови необходимо подтвердить, что тестирование каждой индивидуальной донации проводится в соответствии с инструкцией производителя по применению диагностических наборов и тест-систем. Представление копий инструкций по использованию коммерческих наборов и тест-систем, зарегистрированных в Союзе и материалов по валидации не требуется. В случае использования неразрешенных к применению в Союзе наборов и тест-систем следует представить доказательства соответствия требованиям для диагностики *in vitro*, предъявляемым к данной группе изделий медицинского назначения. Необходимо подтвердить аналогичность чувствительности таких наборов по выявлению субтипов вирусов и вирусных маркеров в период сероконверсии, соответствующую разрешенным к применению диагностическим наборам и тест-системам.

Метод амплификации нуклеиновых кислот

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

Необходимо представить информацию о пределе чувствительности наборов для тестирования индивидуальных донаций.

Тестирование пула (пулов) плазмы крови на вирусные маркеры

34. В разделе 2.2.2.а. мастер-файла на плазму крови каждая лаборатория, осуществляющая тестирование пулов плазмы на вирусные маркеры, должна представить:

описание каждой используемой аналитической методики и соответствующие отчеты о валидации, в том числе в соответствии с требованиями глав 23 и 24 настоящих Правил;

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

Тестирование пула (пулов) плазмы крови методом амплификации нуклеиновых кислот

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

подтвердить пригодность метода для обнаружения всех генотипов вируса гепатита С. Если перечень лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови, приведенный в мастер-файле на плазму крови, включает в себя лекарственные препараты антирезусного иммуноглобулина для внутривенного или внутримышечного введения и (или) плазму крови (объединенную в пул и вирусинактивированную), необходимо провести тестирование на выявление ДНК парвовируса В19 с использованием метода амплификации нуклеиновых кислот в соответствии с требованиями соответствующих статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – в соответствии с требованиями соответствующих статей фармакопей государств-членов. Содержание ДНК парвовируса В19 должно соответствовать максимально допустимому уровню в действующей версии Фармакопеи Союза.

Квалификационные исследования

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

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

37. Стерильные контейнеры для крови, используемые для заготовки крови и ее компонентов, должны быть зарегистрированы в Союзе в качестве медицинского изделия. В случае если стерильные контейнеры не зарегистрированы в Союзе, необходимо представить обоснование их эквивалентности принятым стандартам. Информация о

контейнерах, не зарегистрированных в Союзе, должна включать в себя следующую подробную информацию о:

происхождении и качестве используемого пластикового материала;

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

используемых процедурах стерилизации и их валидации;

доказательстве отсутствия или подтверждения наличия в следовых количествах токсических веществ;

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

данных, полученных в режиме реального наблюдения, подтверждающих стабильность плазмы при хранении в выбранных контейнерах.

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

Таблица 4

Характеристики контейнеров для заготовки крови и плазмы

Номер контейнера	Производитель	Раствор антикоагулянта ¹	Разрешение к применению в Евразийском экономическом союзе (есть/нет)

¹Указывается характеристика и состав раствора

Раздел 2.2.4 Условия хранения и транспортирования плазмы

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

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

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

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

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

Необходимо описать условия транспортирования плазмы крови, включая следующее:

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

описание транспортных потоков от учреждений по забору (проверке) крови, к местам промежуточного хранения, учитывая

таможню (при необходимости), и к предприятию по фракционированию крови;

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

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

Раздел 2.2.5 Процедура карантинного хранения

41. В разделе 2.2.5 мастер-файла на плазму крови должна быть подробно описана действующая процедура карантинного хранения плазмы крови. Выбранный срок хранения плазмы крови необходимо обосновать. Необходимо указать, что процедура карантинного хранения распространяется на всю плазму крови, находящуюся на хранении или уточнить, к какой именно плазме крови она применима.

2.2.6 Характеристики пула плазмы крови

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

а) подготовка пула плазмы крови.

Необходимо кратко описать все используемые процедуры подготовки пула плазмы крови:

процесс размораживания;

внешний осмотр отдельных контейнеров перед формированием пула;

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

б) отбор проб из пула плазмы крови.

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

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

Необходимо представить сведения подтверждающие, наличие договора, сторонами которого являются учреждения по забору (проверке) крови и производитель и (или) держатель мастер-файла на плазму крови, для подтверждения их сотрудничества, соблюдения Правил производственной практики и требований законодательства государств-членов в области донорства крови. Кроме того, такой же договор должен быть заключен в отношении промежуточных продуктов и лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови, которые поставляются третьими сторонами (например, для альбумина,

используемого в качестве вспомогательного вещества). Договор должен содержать положение о том, что в случае выявления существенного несоответствия в учреждении по забору (проверке) крови и, производитель лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови должен быть немедленно проинформирован об этом. В мастер-файле на плазму крови необходимо указать, что все учреждения по забору (проверке) крови подписали договоры.

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утвержден в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в мастер-файле на плазму крови	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующий мастер-файл на плазму крови
Добавление или изменение учреждения по проверке (минипулов) пула плазмы, включенного в мастер-файл на плазму крови ранее								
Добавление или изменение учреждения по проверке минипулов (пула) плазмы, не включенного в мастер-файл на плазму крови ранее								
Исключение учреждения по проверке минипулов (пула) плазмы, включенного в мастер-файл на плазму крови ранее								
Раздел 2.1.4 Система, прослеживаемости донаций в учреждениях по забору (проверке) крови								

Изменение (актуализация)	Представлено при ежегодной актуализации (утвержден в течение года)	Изменение и причина внесения изменения	Тип	Номер изменения	Номер процедуры в мастер-файле на плазму крови	Дата внесения (утверждения)	Примечание (дата)	Действующий мастер-файл на плазму крови
Изменения условий хранения и транспортирования плазмы								
Раздел 2.2.5 Процедура карантинного хранения								
Введение более строгих мер хранения								
Увеличение или сокращение продолжительности периода хранения								
Раздел 2.2.6 Характеристики пула плазмы крови								
Изменение процедуры пулирования								

¹маркировка специальным знаком обращения медицинских изделий на рынке Евразийского экономического союза

Адрес	Порядковый номер ¹	Способ заготовки и переработки			Инспекция уполномоченным органом государства – члена Евразийского экономического союза			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Евразийского экономического союза			Аудит		Соответствие требованиям Фармакопеи Союза
		Плазмаферез	Цельная	Заготовка (включая замораживание) (да/нет)	Государство-член	Дата последней инспекции	Результат	Страна	Дата последней инспекции	Результат ²	Аудитор	Дата (частота проведения)	
Учреждение 1													
Страна 1													
Адрес Центр 1													
Адрес Центр 2													
Адрес Центр 3													
Учреждение 2													
Страна 1													

Адрес	Порядковый номер ¹	Способ заготовки и переработки			Инспекция уполномоченным органом государства – члена Евразийского экономического союза			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Евразийского экономического союза			Аудит		Соответствие требованиям Фармакопеи Союза
		Плазмаферез	Цельная	Заготовка (включая замораживание) (да/нет)	Государство-член	Дата последней инспекции	Результат	Страна	Дата последней инспекции	Результат ²	Аудитор	Дата (частота проведения)	
Адрес Центр 1													
Страна 2													
Адрес Центр 1													

¹ Номер должен позволять определять связь между центрами заготовки и тестирования, хранения и распределения;

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

Приложение № 3

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

ИНФОРМАЦИЯ

об учреждениях (центрах), в которых проводится тестирование донаций и пулов плазмы

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

Адрес	Порядковый номер учреждения (центра), в котором проводится тестирование	Тестирование					Инспекция уполномоченным органом государства – члена Евразийского экономического союза			Инспекция уполномоченным органом государства, не являющегося членом Евразийского экономического союза			Аудит	
		маркер вируса		NAT тестирование			государство-член	дата последней инспекции	результат	страна	дата последней инспекции	результат	аудитор	дата
		донации	пулы плазмы	донации	минипулы	пулы плазмы								
Адрес Центр 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Адрес Центр 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Страна 2														
Адрес Центр 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Учреждение 2														
Страна 1														

Глава 20. Оценка качества лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека

I. Общие положения

1. Настоящая глава содержит правила и указания по отбору и тестированию исходного материала, производству и контролю качества лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека (далее – препараты крови). В настоящей главе отдельно рассматриваются общие меры по обеспечению вирусной безопасности рассматриваемой группы препаратов.

2. Плазма крови человека является источником белков, которые в результате промышленного выделения и очистки и (или) включения в состав лекарственных средств приобретают терапевтический потенциал. Препараты крови широко используются в клинической практике, входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, но объем их производства ограничен количеством доноров. С целью максимально рационального использования донорской крови (плазмы) производители препаратов крови могут осуществлять обмен промежуточными продуктами или использовать нестандартные процессы производства.

3. Современные достижения в области выделения и очистки белков плазмы крови человека позволяют получить широкий спектр препаратов крови, применяемых в различных областях практической медицины.

4. Препараты крови потенциально опасны в связи с высоким риском контаминации вирусами, передающимися через донорскую кровь. Поскольку для производства препаратов крови используется пул плазмы крови, полученный от большого количества доноров, даже одна

донация крови (плазмы), содержащая вирусы может стать источником контаминации производственной серии препарата крови и инфицирования значительного количества пациентов после его введения.

5. Поскольку в середине 1980-ых годов препараты крови, в особенности препараты концентратов факторов свертывания, стали источником заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С, это вызвало значительные изменения процесса производства и включение в него специальных этапов инактивации и (или) элиминации этих и других вирусов, передающихся через кровь. В 1990-ых и в начале 2000-ых годов в препаратах крови были обнаружены безоболочечные вирусы. Поэтому исследования по усовершенствованию технологического процесса направлены на разработку методов удаления безоболочечных вирусов, таких как гепатит А и парвовирус В19.

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

отбор доноров;

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

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

7. Меры по обеспечению вирусной безопасности плазмы крови непрерывно совершенствуются посредством использования современных тест-систем для серологической диагностики и технологии амплификации нуклеиновых кислот в испытаниях на обнаружение вирусных ДНК и РНК, что способствует сокращению «периода серологического окна», в течение которого невозможно

выявить инфекциозность донорского материала. Оптимизируются профилактические мероприятия, способствующие минимизации риска передачи прионной инфекции (например, передача возбудителей губчатой энцефалопатии через препараты крови).

8. Положения настоящей главы распространяются на:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II. Оценка качества исходного материала

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

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

16. Если держатель регистрационного удостоверения принимает решение не пользоваться процедурой получения документа Союза на мастер-файл, эти сведения также разрешается представить в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата крови. Мастер-файл на плазму крови и документацию о плазме в разделе 3.2.S модуля 3

регистрационного досье препарата крови необходимо ежегодно обновлять и представлять в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена. В регистрационном досье препарата крови необходимо обосновать использование нескольких мастер-файлов на плазму крови.

17. Иммунизация доноров с целью получения плазмы крови для производства препаратов специфических иммуноглобулинов должна проводиться в соответствии с требованиями соответствующей статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – с требованиями соответствующей статьи фармакопей государств-членов. Алгоритм тестирования доноров эритроцитов, используемых в качестве антигена для иммунизации доноров с целью получения плазмы, содержащей антирезус Rh₀(D) антитела, схемы иммунизации, используемые для получения плазмы, содержащей специфические антитела, необходимо представить в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата крови. В мастер-файле на плазму крови указанная информация не представляется.

1. Факторы риска, подлежащие анализу при оценке исходного материала

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

19. Основными контаминантами, ассоциированными с препаратами крови, являются такие гемотрансмиссивные вирусы как, вирусы гепатита В, С, А, вирус иммунодефицита человека 1 и 2 типов,

парвовирус В19 или любые другие новые вирусы и прочие агенты, (например, вирус болезни Крейтцфельдта – Якоба).

20. В редких случаях препараты крови могут стать источником инфицирования даже при условии проведения тщательного контроля исходного материала с использованием современных методов тестирования. Необходимо контролировать сохранность целостности и биологической активности препаратов иммуноглобулинов и факторов свертывания в ходе производственного процесса препаратов крови с целью недопущения появления тромбогенных и иммуногенных веществ.

2. Отбор доноров и тестирование исходных материалов

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

Тестирование

22. Каждая индивидуальная донация плазмы, а также пулы плазмы крови должны быть протестированы в соответствии со статьей «Плазма человека для фракционирования» Фармакопеи Союза, а при отсутствии

в ней – в соответствии с соответствующей статьей фармакопей государств-членов.

23. Проведение дополнительного тестирования и разработка отдельных спецификаций необходимы для пулов плазмы, используемых при производстве определенных препаратов крови (например, вирусинактивированной плазмы и препаратов антирезусного иммуноглобулина и др.). Если при производстве антирезусного иммуноглобулина используется нормальный иммуноглобулин для внутримышечного или внутривенного введения и (или) альбумин, пулы плазмы крови, из которых их получают, должны отвечать требованиям соответствующих фармакопейных статей на антирезусный иммуноглобулин Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – фармакопей государств-членов. Фармакопейные статьи регламентируют проведение испытаний на отсутствие содержания поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к ВИЧ, РНК вируса гепатита С для каждого пула плазмы человека для фракционирования и дополнительного тестирования на содержание ДНК парвовируса В19 для определенных препаратов крови (вирусинактивированных пулов плазмы и антирезусных иммуноглобулинов), а также тестирование на отсутствие содержания РНК вируса гепатита А для вирусинактивированных пулов плазмы. Информация о валидации всех методов тестирования приведена в главах 23 и 24 настоящих Правил. Известны случаи передачи парвовируса В19 через плазму крови, обработанную растворителем-детергентом и через препараты, крови (например факторы свертывания, препараты фибринового клея).

24. Высокое содержание парвовируса В19 в плазме крови доноров выявляется довольно часто и может привести к формированию пулов

плазмы с концентрацией ДНК парвовируса В19 более чем $1,0 \times 10^8$ МЕ на 1 мл.

25. Тестирование исходного материала с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот позволяет существенно сократить контаминацию производственных пулов плазмы и в дальнейшем снизить риск передачи инфекции при применении препаратов из крови. Тестирование пулов плазмы на содержание ДНК парвовируса В19 в настоящее время выполняется на добровольной основе. Предельный уровень контаминации пулов плазмы крови зависит от возможности сокращения количества парвовируса В19 в процессе производства конкретного препарата крови. В соответствии с разделом 9 настоящей главы необходимо проводить оценку риска, позволяющую обосновать безопасность препарата крови в отношении данной инфекции.

3. Прослеживаемость

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

Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88.

27. Данные, подтверждающие наличие прослеживаемости, необходимо хранить в течение минимум 30 лет от даты получения индивидуальной донации плазмы крови донора, если иное не установлено требованиями Правил производственной практики или законодательством государств-членов. Эти меры необходимы для того, чтобы держатель регистрационного удостоверения препарата крови или производитель, который использует серию препарата крови для производства в качестве компонента другого лекарственного препарата, а также уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов были проинформированы о возможных рисках для безопасности, требующих принятия мер в отношении данного препарата.

4. Меры, принимаемые на основе информации о рисках для безопасности, и ретроспективные исследования

28. Должна быть организована информационная система, содержащая сведения о рисках для безопасности, включающая в себя описание мер по составлению отчетов о нежелательных реакциях и явлениях. Способы управления подобной информацией, которая может повлиять на качество и безопасность крови и компонентов крови, в том числе информация о любых серьезных нежелательных реакциях, связанных с донорским образцом, которая ставит под сомнение другие компоненты, полученные от того же донора, должны соответствовать Правилам производственной практики, Правилам практики фармаконадзора, а также требованиям законодательства государств-членов в области донорства крови и ее компонентов. Способы

управления и обмена информацией о рисках для безопасности, используемые учреждением по забору (проверке) крови, держателем мастер-файла на плазму крови (при наличии) и предприятием по фракционированию, должны быть описаны в стандартных операционных процедурах (СОП). Стандартные операционные процедуры должны утверждаться учреждением по забору (проверке) крови, держателем мастер-файла на плазму крови (при наличии) и производителем (производителями) препаратов, крови, и быть письменно согласованы всеми сторонами. Если надежность учреждения по забору (проверке) крови или качество и безопасность плазмы крови вызывают сомнения, держатель мастер-файла на плазму крови должен уведомить об этом уполномоченный-орган (экспертную организацию) государства-члена.

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

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

б) получении положительных результатов тестирования донора на какой-либо из вирусных маркеров при повторном сборе материала от донора, чьи результаты тестирования на вирусные маркеры прежде были отрицательными. Уведомление о подобных случаях должно проводиться сразу после получения повторных положительных результатов тестирования и прежде чем будет выполнено подтверждающее тестирование, если только утвержденные процедуры

не оговаривают получение результатов подтверждающего тестирования в течение 5 рабочих дней. Период времени между сбором донорского материала и проведением тестирования следует минимизировать, чтобы повысить вероятность обнаружения сероконверсии до начала обработки предыдущих донорских образцов, находящихся на карантинном хранении;

в) выявлении факта проведения тестирования на вирусные маркеры, выполненного не в соответствии с процедурами, согласованными между производителем препаратов крови или держателем мастер-файла на плазму крови (при наличии) и учреждением по забору (проверке) крови;

г) выявлении у донора симптомов инфекционного заболевания, вызываемого возбудителем, который потенциально может передаваться через препараты крови (вирусы гепатита А, В, С, другие вирусы гепатита, ВИЧ 1 и 2 и другие известные возбудители инфекций);

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

В случаях, описанных в подпунктах «б», «г», «д» по инициативе учреждения по забору (проверке) крови индивидуальная донация крови донора должна быть извлечена с карантинного хранения.

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

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

31. Период времени, в течение которого следует проводить ретроспективное исследование, должен быть равен как минимум максимальному «периоду серологического окна», зависящему от метода тестирования. Необходимо принимать во внимание следующие факторы:

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

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

вид инфекции;

тип сероконверсии;

результаты повторного тестирования донорского образца, по возможности с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот, чувствительность тестов (используемых для

проверки отдельных донорских образцов, мини-пулов и пулов плазмы для фракционирования);

размер пула;

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

группа препарата крови;

метод производства препарата крови;

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

в) должна быть утверждена система идентификации инфицированных образцов донорской плазмы, которые вошли в состав каждого пула плазмы крови, информация о них должна храниться вместе с документацией на серию контаминированного готового препарата крови и документацией на соответствующий пул (пулы) плазмы крови для фракционирования для того, чтобы обеспечить быстрый доступ к информации для уполномоченного лица (лиц), отвечающего за выпуск промежуточных продуктов или готовых препаратов крови.

32. Если установлено, что образец донорской плазмы, который вошел в производственный пул плазмы крови, был заражен ВИЧ, вирусами гепатита А, В, С или вирусом болезни Крейцфельда – Якоба, то информация также должна быть представлена в соответствующий уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена вместе с данными об оценке рисков и заключением производителя о возможности использования инфицированного пула плазмы крови для производства препаратов крови или необходимости изъятия серии препарата крови из обращения. Система обмена информацией между

учреждением по забору (проверке) крови и предприятием по фракционированию крови, должна включать информацию о любом доноре, у которого обнаружена болезнь Крейцфельдта-Якоба или вирус болезни Крейцфельдта-Якоба. Об этом необходимо сообщить уполномоченному органу (экспертной организации) государства-члена вместе с заключением о проведенной производителем оценки рисков о возможности продолжения производства из контаминированного пула плазмы крови или необходимости изъятия серий препарата крови

III. Оценка качества производства препаратов крови

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

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

35. Согласно подпункту «в» пункта 3.2.S.2. раздела 3 части I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы условия производства действующих веществ биологических препаратов приемлемы: «если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться удаление и (или) инактивация данных посторонних агентов, и это должно быть валидировано».

1. Риск контаминации в процессе производства препаратов крови

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

микробной контаминацией, которая может привести к накоплению пирогенных веществ;

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

контаминацией нежелательными примесями, присутствие которых может вызвать нежелательные реакции при введении пациенту препарата крови. Такие нежелательные примеси могут образоваться при использовании для промышленного выделения белков плазмы крови метода, приводящего к появлению модифицированных белков, высвобождению биологически активных веществ плазмы крови, активации факторов свертывания крови и возникновению тромбогенного потенциала. Риск появления нежелательных примесей особенно высок на стадиях вирусной инактивации и (или) элиминации, обязательно включаемых в производственный процесс. В связи с этим наряду с проведением процедур валидации включенных стадий необходимо обязательно представлять доказательства сохранности биологической активности выделяемой фракции плазмы крови.

2. Пулы плазмы

37. Объединение индивидуальных донаций плазмы крови доноров в пулы плазмы – первый этап производства препаратов крови. Образцы каждого пула плазмы крови должны храниться, как минимум, в течение года после окончания срока годности готового препарата крови

с наибольшим сроком годности. В части раздела 3.2.S регистрационного досье препарата крови или посредством ссылки на мастер-файл на плазму крови (если применимо) необходимо привести описание всех значимых процедур приготовления и отбора образцов пулов плазмы в соответствии с правилами изложенными в главе 19 Правил. В регистрационное досье препарата крови необходимо включить все спецификации пула (пулов) плазмы.

38. Разрешается ссылка на мастер-файл на плазму крови в части описания и тестирования пула плазмы на вирусные маркеры, которые должны проводиться в соответствии со статьями Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – со статьями фармакопей государств-членов и указаниями главы 19 Правил.

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

3. Промежуточные продукты

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

41. Промежуточные продукты, получаемые на стадиях производства факторов свертывания, альбумина, иммуноглобулинов, например криопреципитат, фракции I, II, III, IV, V, могут быть выделены и храниться непосредственно производителем или могут быть

получены по программе фракционирования по контракту с другим производителем.

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

43. В случае программы фракционирования по контракту с другим производителем, когда промежуточный продукт (продукты) передаются от их поставщика производителю готового препарата крови информация о тестировании, пулировании, системе прослеживаемости, процессе производства, хранении, условиях транспортирования промежуточного продукта (продуктов) должна быть передана производителю препарата крови.

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

45. Промежуточный продукт может быть получен с использованием производственного процесса, отличающегося от валидированного производственного процесса, используемого производителем готовых препаратов крови. В этом случае производитель, передающий промежуточный продукт для получения готовых лекарственных препаратов крови должен подробно описать дополнительные этапы очистки (экстракции), производственные условия, промежуточные продукты, материалы и оборудование, и

подвергнуть все технологические этапы производства валидации с документальным представлением доказательств безопасности каждой стадии (в том числе вирусной) и подтверждающих качество готового препарата крови.

46. Периоды хранения промежуточных продуктов устанавливаются и обосновываются с учетом данных о стабильности. При выпуске готового препарата крови, в процессе производства которого использовался находившийся на хранении промежуточный продукт, производитель готового препарата крови должен гарантировать, что на момент выпуска препарат крови отвечает действующим требованиям в отношении риска передачи инфекционных вирусов. Промежуточные продукты, выделенные из плазмы крови или цельной крови, протестированной на содержание маркеров вирусных инфекций не современным (устаревшим) методом могут использоваться только при условии выполнения оценки риска и проведения дополнительного тестирования производственных пулов надлежащим методом.

4. Процесс производства препаратов крови

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

крови должен обязательно включать в себя не менее двух ортогональных стадий инактивации и (или) элиминации вирусов.

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

49. Пригодность различных материалов и процедур, используемых в производстве, а также выбранные условия, параметры и пределы эксплуатации необходимо валидировать с помощью правильно спланированных и интерпретированных исследований.

Методы фракционирования и (или) очистки

Методы преципитации

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

факторов свертывания и проведением стадий инактивации и (или) элиминации вирусов.

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

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

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

54. Необходимо иметь подробные спецификации для промежуточных продуктов с указанием точной концентрации этанола, используемого для осаждения, концентрации белка в промежуточных продуктах, температуры, рН и ионной силы растворов, времени обработки, а также данные о пределах допускаемой погрешности и сведения о методах контроля всех показателей. Включение в технологический процесс других преципитантов, таких как этилакридин-лактат, каприловая (октановая) кислота, метанол, сульфат аммония, полиэтиленгликоль, катионные детергенты в комбинации с другими методами очистки также требует представления спецификаций (например, известно, что использование некоторых из перечисленных химических веществ, например каприловой (октановой) кислоты, может

вносить вклад в обеспечение вирусной безопасности, тогда как информация о влиянии других веществ отсутствует).

Хроматографические методы

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

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

Прочие методы фракционирования и (или) очистки

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

58. Такие материалы, как уголь, бентонит и коллоидный диоксид кремния иногда используются для очистки субстанции от различных примесей, например, пигментов, липопротеинов и т. д. Необходимо представить подробную информацию об используемых материалах, способах их удалении и других производственных факторах.

Процедуры инактивации и (или) элиминации вируса

59. Включение процедур инактивации и (или) элиминации вирусов является обязательным технологическим этапом промышленного выделения белков плазмы крови человека. Выбранные процедуры инактивации (элиминации) вирусов, все параметры и условия их проведения, предпринимаемые меры внутрипроизводственного контроля должны быть обоснованы и документированы. Необходимо тщательно валидировать каждый этап инактивации и (или) элиминации вируса, при этом процедура валидации должна моделировать условия наихудшего сценария. Следует представить доказательство сохранности целостности выделяемого белка плазмы в процессе используемого процесса производства.

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

Валидация процесса производства

61. Валидация процесса производства должна проводиться в соответствии с установленными целями для каждого отдельного производства. Если валидация производства включает в себя моделирование процесса в уменьшенном масштабе, такое

моделирование должно удовлетворительно имитировать условия полномасштабного производственного процесса. Кроме того, необходимо обосновать целесообразность подобного моделирования. При разработке производственных процессов следует идентифицировать и контролировать критические стадии, подлежащие исследованию, особенно при разработке новых методов производства препаратов крови, традиционно получаемых фракционированием этанолом. Принципы фармацевтической разработки биологического лекарственного препарата приведены в главе 13 Правил.

62. Доказательство валидности конкретного производственного процесса, выражающаяся в стабильном получении препарата крови с ожидаемым профилем качества и активности, должна быть документирована и включать данные о спектре использованных аналитических методик для оценки. Особое внимание следует уделить представлению доказательств удаления технологических и родственных примесей (например, химических веществ, используемых в процедурах фракционирования и (или) очистки, или возникающих в результате их применения), а также потенциально опасных родственных контаминантов, возникающих естественным образом (например, антигены группы крови и активированные факторы свертывания). Для оценки возможностей процесса производства по очистке от потенциальных контаминантов могут потребоваться исследования с преднамеренным добавлением известного их количества на различных стадиях процесса очистки.

63. В случае использования хроматографических колонок для проведения процедур очистки необходимо тщательно изучить условия, приводящие к их перегрузке, вымыванию гелей, особенно для аффинной хроматографии, при которой используются потенциально

вредные лиганды. Особое внимание следует уделять процедурам очищения и регенерации колонок, особенно удалению пирогенов и загрязнению проб вирусами из предыдущей пробы. Необходимо представить информацию о критериях первичного и повторного использования ионитов и сроке их пригодности. Повторное использование фильтров необходимо обосновать.

64. При разработке спецификаций на выпуск серии препарата крови следует руководствоваться требованиями главы 6 Правил. В регистрационном досье препарата крови производитель должен представить доказательства постоянства характеристик препарата крови при полномасштабном производстве и его соответствие установленным спецификациям. Для этого следует формировать серии из разного нерасфасованного материала. Если процесс производства начинается с различного количества плазмы, необходимо подтвердить, что производственный процесс приводит к получению продукта с сопоставимыми характеристиками при определенных условиях. Если производитель принимает решение использовать промежуточные продукты, получаемые на других производственных площадках, также необходимо показать, что при этом на постоянной основе производится продукт с сопоставимыми характеристиками.

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

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

IV. Оценка контроля качества препаратов крови

1. Внутрипроизводственный контроль

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

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

значение pH;

температуры;

концентрации этанола;

содержание белка и его активность;

результаты определения микробиологической чистоты и бактериальных эндотоксинов в соответствии, описанных в главе 6 Правил.

2 Контроль качества препаратов крови

69. Качество препаратов крови должно соответствовать требованиям соответствующих статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям соответствующих статей фармакопей государств-членов. Испытания по всем показателям спецификации должны быть проведены для каждой серии препарата крови. Необходимо предусмотреть проведение дополнительных испытаний для

всех веществ, входящих в состав препарата крови или используемых в процессе производства таких препаратов (например, количественное определение остаточного содержания в препарате крови сольвентов и детергентов, если они были использованы).

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

71. При проведении валидации аналитических методик, используемых для контроля качества исходных материалов, субстанции, промежуточных продуктов на стадиях производственного процесса, готовых препаратов крови необходимо учитывать биологическую природу исходных материалов и гетерогенность лекарственных средств, получаемых из плазмы крови. Валидацию необходимо осуществлять в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113. Необходимо также подтвердить пригодность методов, описанных в фармакопейных статьях на препараты крови, с учетом особенностей, присущих конкретному лекарственному препарату. Также необходимо проводить валидацию

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

V. Исследование стабильности

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

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

VI. Оценка риска контаминации посторонними агентами

1. Планирование процесса производства

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

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

2. Включение в процесс производства эффективных этапов инаktivации и (или) элиминации вирусов

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

элиминации вирусов с различными механизмами действия, направленных на широкий диапазон вирусов, обладающих разными физико-химическими свойствами, исходя из предположения, что вирусы, оставшиеся инфекционными после первого этапа, инактивируются после проведения второго этапа. Обязательно один из этапов должен быть направлен на удаление безоболочечных вирусов.

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

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

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

80. Вирусы, потенциально присутствующие в плазме крови человека можно условно разделить на две группы: вирусы, которые можно инактивировать и (или) элиминировать с использованием нескольких стадий и вирусы, устойчивые при очистке несколькими

стадиями. Возможно присутствие в плазме крови человека и вирусов, устойчивых ко всем разработанным на сегодняшний день процедурам инактивации и (или) элиминации конкретных групп лекарственных препаратов. Производителям необходимо непрерывно совершенствовать и разрабатывать новые методы инактивации и (или) элиминации известных и неизвестных вирусов.

Роль процессов разделения в элиминации вирусов

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

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

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

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

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

3. Процедуры инактивации и (или) элиминации вирусов

85. Настоящая глава содержит описание наиболее распространенных в практике процедур инактивации и (или) элиминации вирусов, перечень которых не исчерпывающий и может быть дополнен другими процедурами.

Преципитация этанолом

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

87. Помимо того, что этанол выступает в качестве преципитанта, он также обладает дезинфицирующими свойствами, которые наиболее выражены при комнатной температуре и выше. Если на стадиях

преципитации происходит различное разделение компонентов плазмы и вирусов, вместе с уничтожаемой фракцией произойдет элиминация вирусов. Более того, преципитируемые белки можно разделить с помощью центрифугирования или альтернативно с помощью фильтрации. В целях предотвращения засорения фильтров используют вспомогательные фильтрующие материалы (filter aids), они могут усилить способность процесса разделения элиминировать вирусы.

Пастеризация растворов препаратов

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

Прогревание лиофилизированных форм препаратов крови

89. Эффективность инактивации вирусов рассматриваемым методом зависит от свойств лиофилизата и условий прогревания. Следует установить верхнюю и нижнюю границу остаточной влажности на основании валидационных исследований очистки вирусов, а также

изучения сохранности целостности белка и содержания агрегатов. Если прогреванию подвергается препарат в первичной упаковке, то различия по остаточной влажности между всеми образцами должны укладываться в установленные пределы. Остаточная влажность – это особый критический параметр, его предпочтительно измерять в каждой единице упаковки неразрушающими методами (например, с помощью инфракрасной спектроскопии в ближнем диапазоне). В процессе прогревания необходимо контролировать также температуру и время нагревания.

Обработка методом «растворитель (детергент)»

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

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

92. Тщательному контролю подлежит соблюдение требуемых количеств растворителя и детергента, добавляемых в процессе обработки и определение остаточного их содержания в готовом

препарате. Обработка методом «растворитель (детергент)» не эффективна для инактивации безоболочечных вирусов.

93. При проведении валидационных исследований метода обработки растворителем (детергентом) необходимо учитывать возможное высокое содержание липидов в промежуточных фракциях плазмы, которое может оказать негативное влияние на эффективность инактивации.

Фильтрация для сокращения количества вируса

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

95. Необходимо представить описание механизма действия выбранного фильтра, с указанием параметров, критичных для удаления вирусов (например, отношение объема к площади фильтрации, ионная сила раствора, pH, скорость потока, давление и содержание белка). Эти критичные параметры используются при выборе подходящих валидационных исследований. Важными мерами внутрипроизводственного контроля являются испытания на подтверждение целостности фильтра. Дополнительно нужно сравнивать эффективность применения фильтров, используемых в валидационных исследованиях, с эффективностью фильтров, используемых в процессе производства. Агрегация вирусов может негативно отразиться на уровне

удаления вирусов при фильтрации. Это следует учитывать при проведении валидационных исследований с вирусами, которые будут затем подвергаться культивированию и концентрированию в лабораторных условиях, и степень агрегирования которых может отличаться от степени агрегирования вируса, присутствующего в плазме крови. Производитель также должен представить информацию о свойствах используемых материалов для фильтрации. Факторами, влияющими на эффективность удаления вирусов фильтрацией, являются:

возможность соединения с антителами в препарате крови;
адсорбция вируса на поверхности мембраны;
влияние состава буферных растворов и т.д.

Их следует учитывать при валидационных исследованиях вирусов, и стандартных процессах производства.

Инкубирование при низких значениях рН

96. При инкубировании растворов препаратов иммуноглобулинов человека при низких значениях рН (около 4,0) инактивируются некоторые оболочечные и безоболочечные вирусы (например, в некоторых исследованиях доказана инактивация парвовируса В19, но не ВГА и парвовирусов животных). Некоторые оболочечные вирусы могут инактивироваться при инкубировании при низком значении рН в содержащих этанол промежуточных фракциях, получаемых при производстве альбумина. Коэффициенты сокращения, получаемые и для оболочечных, и для безоболочечных вирусов при проведении валидационных исследований, зависят от длительности инкубирования, температуры, концентрации белка, состава препарата и штамма использованного вируса.

VII. Оценка качества для отдельных групп препаратов крови

1. Факторы свертывания

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

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

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

100. Для препаратов фактора VIII (и препаратов, содержащих комплекс фактора VIII и фактора Виллебранда), фактора Виллебранда и фибриногена, большой размер молекул которых затрудняет отделение от частиц вируса, основанное на размере молекул, по крайней мере, один из этапов производственного процесса должен быть эффективен против вируса гепатита А, для которого была продемонстрирована приемлемость процедур инактивации. Известно, что некоторые вирусы (например, парвовирусы животных) очень устойчивы к физико-химическим методам инактивации и разработка эффективного этапа инактивации и (или) элиминации этого типа вирусов может

представлять сложность. Парвовирус человека В19 можно инактивировать с помощью тщательно разработанных этапов тепловой обработки (например, пастеризация в подходящих условиях или обработка сухим паром при соответствующем уровне остаточной влажности). Парвовирусы могут быть удалены фильтрованием, в зависимости от размера пор, применимого к факторам свертываемости.

2. Препараты иммуноглобулинов

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

102. Фракционирование и (или) преципитация этанолом признается эффективным этапом инаktivации безоболочечных вирусов, при условии выполнения надлежащего контроля и валидации. В случае если фракционирование и (или) преципитация этанолом считается неэффективным этапом инаktivации безоболочечных вирусов, необходимо предусмотреть включение в производственный процесс другого более эффективного этапа. При использовании только хроматографических процедур очистки следует ввести дополнительный этап (этапы), эффективный против безоболочечных вирусов. Использование метода фильтрации (размеры пор 15-20 нм) для

сокращения количества вируса в процессе производства иммуноглобулинов считается эффективным этапом удаления многих безоболочечных вирусов.

3. Препараты альбумина человека

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

4. Плазма крови, обработанная методом «растворитель (детергент)»

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

VIII. Оценка валидационных исследований инактивации и (или) элиминации вирусов

1. Выбор вирусов для проведения валидационных исследований

105. Минимальный набор модельных вирусов для проведения валидационных исследований должен включать в себя:

а) оболочечные вирусы:

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

модель вируса гепатита С. Вирус гепатита С по своим биохимическим свойствам относится к семейству *Flaviviridae*, включающему пестивирусы и флавивирусы. На сегодняшний день не существует доступных методов культивирования вируса гепатита С. Для валидации методов инактивации вируса гепатита С используются многие модели вирусов, в том числе рода пестивирусы (например, возбудитель вирусной диареи крупного рогатого скота), рода флавивирусы (например, вирусы лихорадки Западного Нила, клещевого энцефалита или желтой лихорадки), и семейства тогавирусы (например, вирус Синдбис). Имеющихся на сегодняшний день данных о вирусе гепатита С недостаточно для выбора наиболее подходящей модели

вируса для валидационных исследований. Поэтому требуется осторожность в выборе модели и в интерпретации полученных в ходе валидации данных. Сокращение количества вируса диареи крупного рогатого скота, относящегося к роду пестивирусы, может представлять сложности на некоторых этапах фракционирования, так как он может быть более устойчив к воздействию низкого значения рН, чем другие модели флавивирусов, тогавирусов. Поэтому вирус диареи крупного рогатого скота может выступать в качестве модели «наихудшего сценария» для вируса гепатита С;

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

б) безоболочечные вирусы:

Для проведения валидации вирусной инактивации и (или) элиминации безоболочечных вирусов следует использовать модельные вирусы, восприимчивые к инактивации и (или) элиминации с оценкой эффективности проведенных этапов. Например, этап инактивации

вирусов тепловой обработкой, используемый при производстве препаратов факторов свертывания крови, может быть эффективен для снижения инфекционности гепатита А, но не эффективен против других безоболочечных вирусов.

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

Проведение валидации производства препаратов иммуноглобулинов с использованием моделей вируса гепатита А и парвовируса В19 не требуется. Однако данные, полученные в исследованиях с моделями вирусов, не связанных с антителами, могут недостаточно точно отражать сокращение количества вируса герпеса или парвовируса В19 в промежуточных продуктах, которые содержат вируснейтрализующие антитела. Поэтому такая валидация может быть проведена (но не обязательно) для оценки способности удаления вируса гепатита А и (или) парвовируса В19.

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

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

стадии нанофильтрации широко используются при производстве препаратов крови. В валидационных исследованиях необходимо подтвердить снижение инфекционности вируса для каждой группы препаратов крови с использованием вирусов разного размера, вне зависимости от используемой системы нанофильтрации. В некоторых случаях инактивация и (или) элиминация вируса, которая может произойти при проведении нанофильтрации, может осложнить количественное определение удаления вирусов только с помощью фильтра.

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

2. Ограничения валидационных исследований

106. На получение достоверного экспериментального подтверждения эффективности инактивации и (или) элиминации вируса в ходе производственного процесса препаратов крови и интерпретацию полученных данных могут оказывать влияние ряд факторов. Присутствующие в препарате крови антитела могут затруднить разделение вирусов и их восприимчивость к инактивации, могут

осложнить разработку дизайна исследования, нейтрализуя способность к инфицированию. Более того, неразбавленная плазма или полученные из нее фракции обычно токсичны для культур клеток, используемых для индикации вирусов; такие же трудности могут быть связаны с присутствием в промежуточных продуктах химических веществ, таких как этанол и этилакридинлактат. Поэтому перед проведением анализа может потребоваться выполнение процедур, разработанных специально для устранения подобного влияния (например, разбавление, диализ и т. д.) Препарат крови или химические вещества, которые используются для его изготовления или обработки, могут изменить свойства вирусов (например, привести к их инкапсуляции и (или) агрегации), что может создать сложности для получения достоверных количественных показателей остаточной инфицирующей способности. В некоторых случаях для измерения вирусной нагрузки и определения возможностей этапов по ее сокращению могут использоваться методы амплификации нуклеиновых кислот. Исследования с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот могут проводиться для разграничения удаления и инактивации вирусов, когда эти процессы происходят в ходе одного этапа обработки (например, фракционирование каприловой кислотой) или когда невозможно провести количественный анализ инфекционности (например, из-за присутствия вируснейтрализующих антител).

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

107. Производители препаратов крови должны постоянно разрабатывать и включать в процесс производства новые методы

инактивации и (или) элиминации вирусов с учетом появления новых научных данных.

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

4. Ревалидация методов снижения вирусной нагрузки

109. При внесении значимых изменений в процесс производства препарата крови или его отдельные этапы необходимо проводить повторные валидационные исследования. Отсутствие необходимости проведения повторных валидационных исследований должно быть обосновано производителем.

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

5. Оценка уменьшения риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии животных

111. Для оценки риска передачи возбудителей инфекционной губчатой энцефалопатии необходимо руководствоваться соответствующими документами Союза.

IX. Оценка риска вирусной безопасности

1. Общие подходы к оценке риска вирусной безопасности

112. В настоящем разделе приведены общие указания по проведению оценки риска вирусной безопасности препаратов крови, которыми должны руководствоваться производители. Проведение такой оценки необходимо для обоснования заявлений о безопасности препарата крови в отношении вирусов, а также любого остающегося потенциального риска, указанного в информации о препарате. Оценка риска должна, по возможности, включать количественную оценку вероятности содержания вирусного контаминанта в определенной дозе готового препарата крови. Представленные ниже принципы могут применяться как к известным, так и к вновь выявляемым вирусам.

2. Принцип оценки риска

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

- эпидемиологическая обстановка в регионе сбора плазмы;
- титр вирусемии;
- наличие тестирования на маркеры вирусов;
- этапы инактивации и (или) элиминации вирусов;
- способ получения готового препарата,

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

3. Возможное исходное количество вируса

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

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

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

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

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

119. Минипул представляет собой определенное число аликвот образцов донорской плазмы, которые объединены в пулы для тестирования. Тестирование минипулов (например, при использовании помощи технологии NAT) может выступать в качестве эффективного средства обнаружения и исключения из использования донорского материала с высокой концентрацией вируса. В обоих случаях, и при тестировании отдельных донорских образцов, и при тестировании минипула, «возможное исходное количество вируса» в пуле для производства должно быть экстраполировано с использованием приблизительной оценки титра и количества необнаруженных

временных образцов. Обнаружить контаминацию гораздо легче при помощи мер, позволяющих идентифицировать и исключить контаминанты на уровне минипула или отдельного донора, чем при тестировании всего производственного пула. Однако тестирование производственного пула с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот позволяет определить хорошо контролируемую верхнюю границу содержания потенциальных вирусных контаминантов.

4. Оценка способности инактивировать и (или) элиминировать вирусы

120. Интерпретацию данных, полученных при проведении процедур валидации методов инактивации и (или) элиминации вирусов, необходимо проводить комплексно с учетом оценки качества и полученных количественных данных. Например, следует доказать пригодность уменьшенного масштаба производства и приемлемость получаемых коэффициентов снижения вирусной нагрузки. Другие ограничения исследований по очистке от вирусов: правильность суммирования логарифмов снижения вирусной нагрузки на каждом этапе, пригодность использованных вирусов в валидационных исследованиях, экспериментальные ограничения измеряемого уровня инактивации и (или) элиминации.

121. Для вновь диагностированных вирусов следует тщательно рассмотреть все свойственные им специфические физические свойства в сравнении с моделями вирусов, о которых уже имеются данные. Если исследование нового вируса может быть проведено в лабораторных условиях, необходимо провести экспериментальные исследования для оценки соответствия ранее полученным данным. Если новый вирус

невозможно использовать в экспериментальных исследованиях, и если полученные ранее данные касаются вирусов, которые не являются подходящими моделями для новых вирусов, необходимо рассмотреть возможность проведения экспериментальных исследований с более родственной моделью вируса. В зависимости от доступных данных, решение о необходимости проведения дальнейшей валидации с использованием соответствующего вируса или более специфичной модели вируса необходимо принимать исходя из вида препарата крови.

5. Роль специфических антител в вирусной безопасности

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

6. Основные принципы оценки риска вирусной контаминации

123. Способность производственного процесса инактивировать и (или) элиминировать вирусы должна значительно превосходить потенциальное количество вируса, которое может обнаруживаться в

процессе производства, что позволяет обеспечить достаточный запас безопасности для готового препарата крови. Нет какого-либо конкретного значения показателя приемлемости вирусной нагрузки, поскольку коэффициент сокращения количества вирусных частиц зависит от различных качественных аспектов интерпретации результатов оценки. Потенциальное приемлемое количество вирусных частиц в одной дозе (одной упаковке) препарата крови следует рассматривать с учетом этих и других факторов.

Подсчет частиц вируса в готовом препарате крови

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

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

где:

N – примерное количество частиц вируса в одной пробирке препарата крови;

c – потенциальная концентрация вируса в пуле плазмы;

V – объем плазмы, необходимый для производства одной пробирки препарата крови;

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

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

Клинический опыт и наблюдение

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

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

128. Накопленный опыт клинического применения препарата крови может быть полезен для оценки его безопасности при условии, что ни один фактор, негативно влияющий на безопасность (например, эпидемиологическая обстановка), не претерпел серьезных изменений.

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

130. Следует провести оценку риска передачи ВИЧ, вируса гепатитов В, С, А и парвовируса В19 для всех препаратов крови при проведении процедуры регистрации, за исключением препаратов альбумина человека.

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

132. Оценка риска не проводится для новых разработанных или зарегистрированных лекарственных препаратов альбумина, которые производятся в соответствии со спецификациями на основе фармакопейной статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней данной статьи – в соответствии с фармакопейными статьями фармакопей государств-членов методами фракционирования по Кону или по Кистлеру-Нитцшману. В общую характеристику лекарственных

препаратов альбумина необходимо включить общее указание о вирусной безопасности. Оценка риска будет необходима, в случае если для производства препарата альбумина использовали другие методы.

133. В соответствии с разделом 4.4 настоящей главы необходимо информировать уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов при обнаружении признаков инфицирования донорского материала, включенного в пул плазмы, ВИЧ или вирусами гепатита А, В и С.

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

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

135. Препараты крови широко используются для производства других групп лекарственных препаратов в качестве сырья (например, альбумин используется в среде для культивирования клеток), реактивов (например, антитромбин добавляется при производстве концентрированного фактора IX), действующих веществ (например, радиофармацевтических препаратов), или вспомогательных веществ (например, альбумин добавляется в получаемые из плазмы препараты,

вакцины и препараты рекомбинантной ДНК, антитромбин добавляется в концентраты препаратов протромбинового комплекса). Препараты крови используются в качестве вспомогательных материалов в медицинских изделиях и согласно Правилам регистрации и экспертизы безопасности, качества и эффективности медицинских изделий, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 г. № 46, подвергаются экспертизе в соответствии с законодательством о лекарственных препаратах.

1. Прослеживаемость информации после сбора плазмы

136. Требования к регистрационному досье, приведенные в настоящей главе в отношении исходных материалов, используемых при производстве и разработке препарата крови, мерах по организации прослеживаемости от донора крови (плазмы) до готового препарата крови в прямом и обратном направлениях, распространяется и на препараты плазмы крови, используемые для производства других групп лекарственных препаратов, используемых в качестве вспомогательных веществ для производства лекарственных средств и в качестве вспомогательных материалов в медицинских изделиях. Это подразумевает заключение контракта между производителем промежуточных продуктов плазмы и производителем готовых лекарственных препаратов из плазмы крови человека или медицинских изделий, в котором оговорено ведение записей, доступных для прослеживания, в течение 30 лет после донации.

2. Качество и спецификации

137. Если препарат крови используется для производства других групп лекарственных препаратов или вводится в состав медицинского

изделия, его качество должно соответствовать требованиям соответствующей статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям соответствующей статьи фармакопей государств-членов, как и в случае производства таких препаратов крови для применения с терапевтическими целями.

138. Полную информацию о препарате крови, который использовали для производства других групп лекарственных препаратов или для включения в состав медицинских изделий необходимо включать в регистрационное досье таких препаратов или медицинских изделий.

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

140. Используемые в производстве препараты крови должны согласно спецификациям иметь действующий срок годности на момент включения в состав исходного материала, промежуточного продукта, готового лекарственного препарата или медицинского изделия.

141. В этом случае разработка и исследование лекарственного препарата (например, фармацевтическая разработка, внутрипроизводственные испытания или испытания готового

препарата, а также исследования стабильности) будут указывать на пригодность препарата крови для использования в производстве.

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

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

3. Синхронизация сроков годности

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

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

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

145. В некоторых случаях у производителя могут возникнуть сложности при синхронизации сроков годности серий препаратов крови, которые используются в качестве вспомогательных веществ или в качестве вспомогательного производного крови, со сроками годности лекарственной формы или медицинского изделия. Любое отклонение от указаний, описанных в пункте 144 настоящего раздела, должно быть обосновано.

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

4. Препараты альбумина человека

147. В течение последних 50 лет препараты альбумина человека, полученные согласно утвержденным производственным процессам, имеют достаточный профиль клинической безопасности в отношении передачи вирусов. Однако полная гарантия вирусной безопасности препаратов альбумина человека и других лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови человека, отсутствует.

148. Поскольку одна серия препарата альбумина человека может быть использована в качестве вспомогательного вещества для производства несколько серий других лекарственных препаратов или

медицинских изделий в небольших количествах, рекомендуется тщательно отбирать используемую серию препарата альбумина человека с целью ограничения отзыва больших объемов продукции с рынка.

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

I. Общие положения

1. В настоящей главе приведены правила и указания по отбору и тестированию исходного материала, производству и контролю качества лекарственных препаратов иммуноглобулинов и сывороток животных-продуцентов и отдельно рассматриваются требования к фармацевтической разработке гетерологичных препаратов иммуноглобулинов и сывороток, к животным-продуцентам, антигенам, используемым для иммунизации, и мерам по обеспечению вирусной безопасности рассматриваемой группы препаратов.

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

3. Препараты иммуноглобулинов и сывороток, являющиеся частично очищенными препаратами, могут также содержать в составе другие компоненты плазмы (сыворотки), не относящиеся к

иммуноглобулиновой фракции плазмы (сыворотки) крови животных-продуцентов. Такие препараты иммуноглобулинов и сывороток обогащены специфическими антителами к антигену, использованному для иммунизации, но могут также содержать антитела против других антигенов, иммунизация к которым не проводилась, а также отличаться показаниями к их применению.

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

иммуноглобулин (сыворотку) антилимфоцитарный;

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

сыворотки против бактериальных и вирусных антигенов;

сыворотки против ядов змей, скорпионов и пауков.

5. Терапевтическое применение сывороток проводится с начала XX века и по настоящее время, в связи с чем накоплен большой практический опыт по их производству и контролю качества.

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

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

предварительное разведение большими объемами физиологического раствора.

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

9. Процесс производства вновь разрабатываемых препаратов иммуноглобулинов и сывороток включает уже более эффективные стадии их очистки. Имеются и препараты иммуноглобулинов и сывороток, содержащие в качестве действующих веществ очищенные $F(ab')_2$ или Fab фрагменты иммуноглобулинов, полученные в результате ферментативного протеолиза белка молекулы иммуноглобулина пепсином или папаином.

10. Важной особенностью клинического применения препаратов иммуноглобулинов и сывороток является высокий риск побочных эффектов, связанных с сенсibilизацией реципиентов вспомогательными веществами, пирогенами, агрегированными молекулами и иммунными комплексами. Технология производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна обеспечивать высокий уровень очистки от балластных веществ, а также безопасность в отношении вирусов и прионов, например, возбудителя губчатого энцефалита (TSE). Поэтому необходимо стремиться к совершенствованию процесса производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток с целью снижения реактогенности

гетерологичного белка, уменьшению количества агрегированных его молекул, повышению вирусной безопасности получаемых препаратов иммуноглобулинов и сывороток и разработке адекватных методов оценки качества.

II. Область применения

11. Настоящие Указания содержат требования к препаратам иммуноглобулинов и сывороток, используемым для применения у человека с терапевтическими целями, и не распространяется на препараты иммуноглобулинов и сывороток, предназначенные для диагностических целей.

III. Требования к фармацевтической разработке препаратов иммуноглобулинов и сывороток

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

13. Особое внимание должно быть уделено использованию широкого спектра аналитических методов, используемых для изучения различных физико-химических свойств иммуноглобулина. Необходимо четко определить объем обязательно проводимых исследований для всесторонней оценки свойств иммуноглобулина при фармацевтической разработке и перечень испытаний, требуемых для оценки качества каждой серии готового препарата. Необходимо подтвердить специфическую активность препарата иммуноглобулина в реакции связывания антиген-антитело.

14. Характер возможных и неожиданных реакций, индуцируемых в организме человека при связывании антител, содержащихся в

препарате иммуноглобулина с антигеном в организме человека, должен быть изучен. Содержание в препарате иммуноглобулина специфических антител в требуемой концентрации должно быть подтверждено. Необходимо исследовать содержание иммуноглобулинов других классов. Препарат не должен содержать антитела, перекрестно реагирующие с тканями человека, так как указанное обстоятельство может ухудшить клиническую переносимость препаратов. При использовании эритроцитов для проведения абсорбции следует подтвердить низкий уровень остаточного содержания гемоглобина.

15. Должно быть определено содержание белка, его состав, степень агрегации и фрагментации молекулы иммуноглобулина. Если при проведении абсорбции использованы клетки крови человека, следует продемонстрировать низкое остаточное содержание гемагглютининов и гемолизинов в препарате. Должна быть оценена иммунореактивность иммуноглобулинов. Следует определить специфическую активность очищенных лекарственных препаратов иммуноглобулинов. Настоящие требования не относятся к тем препаратам, которые были зарегистрированы до утверждения данных требований.

IV. Требования к производству препаратов иммуноглобулинов и сывороток

16. Технологии, аналогичные технологиям производства противостолбнячных и противодифтерийных сывороток, используются и для получения препаратов сывороток против яда змей (антивеномов) и других антитоксических сывороток, например осаждение сульфатом аммония, ферментативный (пепсиновый) протеолиз, коагуляции белков тепловым методом и сорбция гелем гидроокиси алюминия. Препараты

иммуноглобулинов антилимфоцитарные получают с использованием комбинации преципитации и хроматографических методов. Поскольку используемые методы производства различны, качество лекарственных препаратов может значительно различаться (варьировать).

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

приготовление антигена для иммунизации;

иммунизация животных;

сбор сыворотки;

абсорбция нецелевых антител;

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

добавление вспомогательных веществ и розлив.

Сорбции подлежат и нецелевые антитела к клеткам (тканям) человека.

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

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

19. Выбор вида используемых животных должен быть одобрен уполномоченным органом государства-члена, животные должны быть здоровыми, находиться под тщательным ветеринарным наблюдением с обеспечением надлежащего тщательного ухода. Выбранные животные

должны использоваться только для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток.

20. Животных-продуцентов, по возможности, необходимо содержать в питомниках закрытого типа. Используемый вид животных, их происхождение и количество следует идентифицировать. Процедуры транспортирования и использования животных в процессе производства, в том числе карантинные мероприятия, следует документировать. В случае предъявления разных требований к племенным животным и тем, которые используются для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток, за исключением крупных животных, следует указать данный факт в регистрационном досье.

21. Необходимо регистрировать особей-источников стада и контроль других животных стада. В питомниках кормление животных необходимо тщательно контролировать в соответствии с утвержденными нормами, используемые корма для животных должны поступать из контролируемых источников и не должны содержать белки животного происхождения.

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

23. Необходимо организовать систему мониторинга здоровья животных, включающую систематическое ветеринарное и лабораторное наблюдение в отношении специфических инфекционных агентов в виде постоянного контроля ветеринаром, периодической проверки случайно

выбранных животных, серологических исследований по обнаружению антигенов и (или) антител, свидетельствующих об отсутствии у животных вирусных, бактериальных и паразитарных инфекций. Перечни вирусов, которые встречаются у животных различных видов, в том числе опасные для человека, приведены в приложении № 1 к настоящей главе.

24. Количество животных, подлежащих тестированию, и частота его проведения зависят от различных факторов, что должно быть указано для каждого конкретного препарата иммуноглобулинов и сывороток, с учетом эпидемиологической характеристики инфекционного патогена, размера стада и уровня заболеваемости животных инфекциями.

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

2. Исходные материалы

Биологические материалы, используемые в производстве препаратов иммуноглобулинов и сывороток

26. Микробная контаминация любых материалов, используемых в процессе производства лекарственных препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна быть исключена. Особое внимание необходимо уделить оценке возможности вирусной контаминации и выполнению соответствующих тестов. Например, бычья сыворотка, используемая в

производстве лекарственного препарата как вспомогательное вещество, не должна быть контаминирована вирусами бычьей вирусной диареи, инфекционного бычьего ринотрахеита и парагриппа типа 3. Использование инактивированной бычьей сыворотки наиболее предпочтительно.

Антигены для иммунизации

27. Для иммунизации животных-продуцентов используется различные антигены:

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

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

токсины бактерий для производства антитоксических препаратов;

вирусные и бактериальные антигены.

Необходимо охарактеризовать используемые антигены, источники и методы их получения.

28. При необходимости должны быть идентифицированы санитарный статус и возраст животного, от которого получен антиген. Если антиген получен от донора-человека, следует представить информацию о здоровье донора и безопасности в отношении инфекционных агентов.

29. При использовании клеточных линий необходимо учитывать требования нормативных документов Союза, касающихся использования клеточных субстратов для производства биотехнологических или биологических лекарственных препаратов.

3. Материалы, используемые для абсорбции нецелевых антител

30. В процессе производства некоторых препаратов иммуноглобулинов и сывороток для проведения абсорбции перекрестно реагирующих антител или антител против антигенов человека могут использоваться материалы, полученные из тканей человека и (или) компоненты крови человека. Материалы, полученные от донора-человека, должны быть безопасны в отношении инфекционных агентов и соответствовать требованиям уполномоченного органа государства-члена, установленным для доноров крови (плазмы), с документированием источника крови (плазмы), процессов ее сбора и тестирования. Отклонения от регламентированных требований должны быть обоснованы. Используемые материалы, полученные от донора-человека, следует подвергнуть процедуре инактивации вирусов.

4. Процесс производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток

Иммунизация животных

31. Иммунизацию животных-продуцентов проводят с использованием анестезии бустерными инъекциями через определенные интервалы времени по установленной схеме. Допускается использование адъювантов. В процессе иммунизации необходимо контролировать состояние здоровья животных-продуцентов и проводить клинико-гематологический контроль с обязательным документированием. Животные-продуценты должны быть здоровыми, без признаков инфекционных заболеваний.

Сбор крови и (или) получение плазмы

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

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

Тестирование пула плазмы (сыворотки)

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

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

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

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

Очистка

38. Серия промежуточного продукта, предназначенная для дальнейшей обработки, должна быть четко идентифицирована. Методы, используемые для очистки серий промежуточного продукта, их внутрипроизводственный контроль, включая допустимые пределы значений показателей, должны быть описаны в спецификациях, обоснованы и валидированы. Необходимо представить доказательства отсутствия негативного влияния процедур очистки на сохранность иммунобиологических свойств иммуноглобулина (сыворотки).

39. Следует представить технологическую схему и подробное описание производственного процесса. Любые дополнительные стадии процесса производства следует валидировать. Критерии повторной обработки любых промежуточных продуктов или готового препарата должны быть четко определены, процедура возврата на стадию технологического процесса обоснована. Допустимо проведение

процедуры параллельной очистки нескольких промежуточных пулов плазмы (сыворотки) с указанием их количества и объема каждого из них. Необходимо предусмотреть включение стадий процесса, предупреждающих агрегацию белка иммуноглобулина. Должно быть регламентировано остаточное содержание веществ, используемых для процедур очистки.

40. Методики, используемые для подтверждения чистоты белка препаратов иммуноглобулинов и сывороток должны предусматривать использование широкого спектра аналитических методов, включая физико-химические и иммунологические. Они должны включать определение контаминации белками хозяина и, при необходимости, белками человека, а также веществами, используемыми в процессе очистки. Для подтверждения чистоты белка препаратов иммуноглобулинов и сывороток используют метод электрофореза в полиакриламидном геле или другой пригодный метод.

41. Уровень контаминации белками хозяина должен быть обоснован, критерии приемлемости или отклонения для серии готового препарата установлены. Следует проводить испытания на уровень эндотоксинов и подтверждать отсутствие пирогенности. На безопасность готового препарата иммуноглобулинов и сывороток значительное влияние оказывает эффективность включенных стадий вирусной инактивации и элиминации в процессе производства. Если не предусмотрены иные меры, должны быть включены стадии, которые инактивируют или элиминируют потенциальные вирусные контаминанты (например, обработка сольвент-детергентом, пастеризация или подходящие методы фильтрации). Используемые процедуры вирусной инактивации и элиминации не должны негативно

влиять на биологическую полноценность получаемых препаратов иммуноглобулинов и сывороток.

42. При использовании хроматографических методов очистки, необходимо представить доказательства отсутствия ухудшения качества и безопасности препаратов иммуноглобулинов и сывороток. Должны быть в наличии данные, характеризующие материал колонки, или материал, использованный для осаждения белка, включая данные об очистке, промывке, хранении и использовании этих материалов.

43. Следует описать состав и источник всех материалов, используемых в процессе производства (сред для культур клеток, буферных растворов, других субстанций и др.), остаточное содержание веществ, используемых для очистки, стабильность всех промежуточных продуктов.

Валидация процедуры очистки

44. Должна быть изучена способность процедур очистки удалять нецелевые белки крови животных, вещества, используемые для очистки, вирусы и другие контаминанты. Процесс очистки должен быть валидирован, его постоянство должно быть подтверждено.

45. Необходимо провести специальные исследования по оценке способности процесса производства инактивировать или удалять вирусы. Если для иммунизации и абсорбции использовались материалы донора-человека, наряду с вирусами, актуальными для животных, следует предусмотреть в валидационных исследованиях использование и вирусов, патогенных для человека.

46. При использовании для очистки хроматографии, валидация процесса очистки должна также включать подтверждение того, что условия работы хроматографической колонки, такие как объем

загрузки, режим регенерация и очистки и длина, четко соблюдены. Тоже относится к любым другим веществам, используемым в производстве, например, для преципитации.

Консерванты

47. При производстве препаратов иммуноглобулинов и сывороток допустимо использование консервантов, однако, их присутствие не должно оказывать влияния на качество и безопасность препарата. Их использование не должно противоречить требованиям Правилам производственной практики Союза, что особенно актуально для лекарственных препаратов, предназначенных для внутривенного введения в больших дозах. Используемый консервант должен быть выбран с учетом его эффективности в отношении потенциальных микробных контаминантов, взаимодействия с препаратом иммуноглобулинов и сывороток или материалом первичной упаковки, возможного влияния на биологические системы при проведении испытаний препарата иммуноглобулинов и сывороток.

48. В случае замены используемого консерванта, в связи с возможным развитием нежелательных реакций у реципиента или вследствие других причин, следует провести сравнительный анализ эффективности препарата иммуноглобулинов и сывороток и риска причинения вреда его здоровью и дополнительные испытания по подтверждению стерильности, специфической активности, стабильности препарата и ревизии показаний к его клиническому применению.

V. Оценка качества препаратов иммуноглобулинов и сывороток

1. Оценка качества готового нерасфасованного препарата иммуноглобулинов и сывороток

49. Качество всех компонентов, входящих в состав готового препарата иммуноглобулинов и сывороток до его розлива (фасовки), должно соответствовать требованиям спецификаций, составленных на основе соответствующих статей Фармакопей Союза, а при отсутствии в ней – статей фармакопей государств-членов. Содержание действующего вещества должно быть рассчитано исходя из концентрации белка и значения специфической активности. Необходимо подтвердить отсутствие в препарате иммуноглобулинов и сывороток бактерий, грибов и других микробных контаминантов.

2 Оценка качества готового препарата иммуноглобулинов и сывороток расфасованного в потребительскую упаковку (выпускающий контроль качества)

50. В соответствии с Правилами производственной практики должна быть проведена оценка качества каждой серии готового препарата иммуноглобулинов и сывороток при выпуске с целью подтверждения его соответствия требуемым значениям, установленным при проведении оценки качества серии, прошедшей клинические испытания.

51. Проводимые испытания должны соответствовать заявленному перечню (спецификации) и нормативному документу из регистрационного досье лекарственного препарата, и проводиться для оценки качества готового препарата иммуноглобулинов и сывороток в потребительской упаковке.

3. Подлинность

52. Испытания, выбранные для оценки качества каждой серии препарата иммуноглобулинов, должны включать подтверждение подлинности иммуноглобулина, входящего в состав. Следует обязательно использовать помимо физико-химических и иммунологических методов и методы оценки биологической активности препаратов. С использованием сыворотки, специфичной в отношении белков плазмы крови животных, должно быть получено доказательство присутствия в препарате иммуноглобулинов только белков того вида животного-продуцента, плазма (сыворотка) которого была использована для производства препарата иммуноглобулинов.

4. Чистота

53. Чистота белка иммуноглобулина зависит от различных факторов: способа выделения и очистки и стабильности процесса производства. Чистота белка иммуноглобулина в каждой полученной серии препарата иммуноглобулинов подлежит оценке, значения показателей должны соответствовать установленным пределам. Готовый препарат иммуноглобулинов должен быть стерилен и апирогенен, состав белка должен быть представлен иммуноглобулином, обладающим специфической активностью. Должны быть оценены степень агрегации или молекулярной фрагментации иммуноглобулина. Содержание белка должно быть настолько низким, насколько это возможно для обеспечения его специфической активности. Содержание примесей других белков крови животного, например, альбумина или добавленных стабилизаторов также должно быть проконтролировано.

5. Специфическая активность

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

55. Рекомендуется применение методов оценки специфической активности препаратов иммуноглобулинов и сывороток без использования животных (*in vitro*). Результаты определения специфической активности, полученные другими методами, должны коррелировать с результатами, полученными при определении содержания протективных антител с использованием животных. Необходимо подтвердить присутствие в препарате антител в защитном (протективном) титре, способных связывать требуемый антиген.

6. Другие показатели качества препарата иммуноглобулинов и сывороток

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

VI. Стабильность

57. Необходимо подтвердить стабильность исходного материала и препарата иммуноглобулинов и сывороток в потребительской упаковке в заявленных условиях хранения. Данные должны быть получены при

проведении исследований в режиме реального времени в реальных условиях наблюдения.

VII. Надежность процесса производства

58. Для подтверждения надежности процесса производства должны быть выпущены последовательно, по крайней мере, три серии препарата иммуноглобулинов и сывороток. При этом должна быть получена информация о готовом препарате иммуноглобулинов и сывороток до его розлива и фасовки в потребительскую упаковку, о порядке проведения внутрипроизводственного контроля. Следует охарактеризовать препараты иммуноглобулинов и сывороток с использованием биологических, химических и иммунологических методов, оценить их подлинность и содержание примесей.

Приложение № 1

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

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

1. В списках 1-3 приведены примеры видов вирусов, которые должны быть учтены при формировании требований к системе контроля здоровья животных, используемых в качестве доноров плазмы (сыворотки) для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток в регистрационном досье таких препаратов, устанавливаемых для каждого конкретного препарата. При формировании системы контроля здоровья животных также должны учитываться следующие обстоятельства:

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

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

обеспечение надежной системы ветеринарного контроля;

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

2. Присутствие (отсутствие) инфекционных болезней в стране происхождения должно быть отражено в официальном сертификате ветеринарного органа на сырье для производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток. В этом сертификате должно быть подтверждено, что производится обязательное извещение о подозрительных случаях инфекционных заболеваний, включая клиническую и лабораторную верификацию.

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

Список 1. Перечень потенциальных вирусных контаминантов в сырье, получаемом от кроликов:

Rabbit rotavirus

Reovirus type 3*

Poxviruses (Rabbit pox (RPXV)*, Myxomatosis virus (MYXV))

Shope fibroma virus

Rabbit haemorrhagic disease virus (RHDV)

Rabbit papillomaviruses (такие как Shope papillomavirus)

Lapine parvovirus (LPV)

Rabbit kidney vacuolating virus

Herpes cuniculi

Adenovirus

Encephalomyocarditis virus

Borna disease virus*

Sendai virus*

Simian Parainfluenza (SV-5)*

Pneumonia virus of mouse (PVM)

Список 2. Перечень потенциальных вирусных контаминантов в сырье, получаемом от лошадей:

Eastern, Western & Venezuelan Equine encephalitis viruses*

St Louis encephalitis virus (SLEV)*

Japanese B encephalitis virus*

Vesicular stomatitis virus (VSV)*

Equine herpes , type 1 – 4*

West Nile Fever virus (WNFV)*

Borna disease virus*

Reovirus type 1 – 3*

Equine influenza virus*

Equine rotavirus

Equine and bovine papillomaviruses (EqPV 1 – 2 and BPV 1 – 2)

Equine infectious anaemia virus (EIAV)

Equine arteritis virus

African Horse Sickness (Orbi)

Equineparvovirus

Список 3. Перечень потенциальных вирусных контаминантов в сырье, получаемом от баранов и коз:

Foot and mouth disease virus (FMDV)*

Wesselborn virus*

Louping ill virus (IV)*

Rift valley fever complex*

Tick-born encephalitis virus (TBEV)*
Bluetongue virus (BTV)*
Vesicular stomatitis virus (VSV)*
Poxviruses (Parapoxvirus (Orf)*)
Capripox virus*
Cowpox virus*
Parainfluenza virus type 3 (PIV)*
Borna disease virus*
Reovirus type 1 – 3*
Respiratory syncytial virus
Rotavirus
Alkabene virus
Ovine herpes virus
Bovine herpes virus types 1, 2, 4
Ovine/Bovine papillomavirus (OPV)
Border disease virus (BDV)
Retroviruses (Caprine arthritis encephalitis virus (CAEV), Maedi-Visna virus (MVV))
Jaagsiekte virus (OPAV)
Bovine leukemia virus (BLV)
Epizootic haemorrhagic disease virus
Peste des petis ruminants (Morbillivirus)
Adenoviruses
Nairobi sheep disease
Ross river virus

* вирусы, опасные для человека

Глава 22. Оценка риска передачи вирусов с лекарственными препаратами, получаемыми из плазмы крови человека

I. Общие положения

1. В настоящей главе приводятся общие принципы оценки риска передачи вирусов с лекарственными препаратами, получаемыми из плазмы крови человека (далее – препараты крови), которыми следует руководствоваться производителям.

2. Для гарантии того, что обеспечена вирусная безопасность препаратов крови, следует оценить риск передачи с ними вирусов и другие виды потенциальной опасности, сведения о которых приводятся в приложении № 19 к Требованиям к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 88.

Оценку риска передачи вирусов ВИЧ, гепатитов А, В и С, парвовируса В19 следует проводить при регистрации всех новых препаратов крови, за исключением препаратов альбумина.

3. По мере возможности необходимо провести количественную оценку вероятности вирусной контаминации в дозе готового препарата крови. Представленные ниже принципы применимы как к известным, так и к «новым» вирусам.

II. Принцип оценки риска передачи вирусов

4. Принцип оценки риска передачи вирусов заключается в проведении комплексного анализа различных факторов: эпидемиологической обстановки в регионе сбора плазмы, титра вируса

(титр вируса – количество вирусных частиц в единице объема исследуемого материала), результатов скрининга содержания маркеров вирусов, этапов инактивации и (или) элиминации, выхода готового препарата, крови которые могут повлиять на потенциальную вирусную нагрузку одной дозы готового лекарственного препарата.

5. Достоверность и надежность оценки риска зависят от объема доступной информации об указанных факторах. Для оценки риска следует рассматривать наихудшие возможные условия для получения результатов, позволяющих с большей уверенностью заявлять о вирусной безопасности. Следует также провести оценку вклада процесса производства в инактивацию и (или) элиминацию вирусов (общий коэффициент снижения вирусной нагрузки) по отношению к возможному количеству вирусов, которые могут содержаться в исходных материалах (потенциальная вирусная нагрузка). Дополнительно можно оценить потенциальную вирусную контаминацию одной дозы готового препарата крови учитывая количество исходных материалов, используемых для ее производства.

1. Потенциальная вирусная нагрузка

6. Необходимо оценить количество вирусов, возможно присутствующих в плазме крови человека, которые могут контаминировать производственный пул плазмы (потенциальная вирусная нагрузка).

7. Потенциальная вирусная нагрузка определяется числом вирусных частиц в производственном пуле, их объемом и титром вируса в контаминированном образце плазмы донора, маркеры которого не были обнаружены при тестировании. Количество вирусных частиц зависит от эпидемиологической

характеристики популяции доноров и от частоты донаций каждого донора.

8. Следует оценить влияние таких факторов, как используемые критерии отбора и отстранения доноров, организация карантинного хранения плазмы, эффективность сокращения количества контаминированных донаций плазмы крови, которые могут попасть в производственный пул. Любая доступная информация о конкретной популяции доноров из основного досье плазмы должна быть использована для оценки риска. В случаях, если такая информация не доступна, ее следует искать в других источниках (например, общих эпидемиологических исследованиях или экспериментальных исследованиях донорской популяции). При этом пределы предупреждения по показателям распространенности инфекций в донорской популяции должны быть установлены для серологических исследований и методов амплификации нуклеиновых кислот донорской крови.

9. Необходимо учитывать продолжительность периода вирусемии, титр вируса и динамику накопления маркеров гемотрансмиссивных вирусов в контаминированном донорском материале, в случае его невыявления при тестировании индивидуальных донаций серологическими или методами амплификации нуклеиновых кислот (например, донация получена в «период серологического окна»).

10. Минипул состоит из определенного количества аликвот образцов индивидуальных донаций, объединенных в пулы для тестирования. Тестирование минипулов (например, с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот) – эффективный инструмент выявления и выбраковки донорского материала с высокой концентрацией вируса. Потенциальную вирусную нагрузку необходимо

рассчитывать с учетом результатов тестирования индивидуальных донаций, минипулов, приблизительной оценки титра вируса и количества не выявленных вирусных донаций. Меры по выявлению маркеров вирусов в индивидуальных донациях и минипулах позволяют исключать контаминированные донации до формирования производственного пула.

11. Однако тестирование производственного пула с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот позволяет контролировать допустимый предел содержания потенциальных вирусных контаминантов.

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

12. Общие принципы оценки вклада процесса производства в инактивацию и (или) элиминацию вирусов описаны в главе 4 настоящих Правил.

13. Интерпретацию данных, полученных при проведении процедур валидации методов инактивации и (или) элиминации вирусов, необходимо проводить комплексно с учетом оценки качества препарата крови и полученных количественных данных. Например, следует доказать пригодность уменьшенного масштаба производства и приемлемость получаемых коэффициентов снижения уровня вирусной нагрузки. Следует также оценить вклад в получение достоверного результата исследований по очистке от вирусов следующих факторов:

правильности суммирования логарифмов снижения уровня вирусной нагрузки на каждом этапе;

пригодности использованных в валидационных исследованиях вирусов;

экспериментальных ограничений измеряемого уровня инактивации и (или) элиминации.

14. Для вновь выявляемых («новых») вирусов следует тщательно рассмотреть все свойственные им специфические физико-химические свойства в сравнении с модельными вирусами, о которых уже имеются данные. Если исследование «нового» вируса может быть проведено в лабораторных условиях, рекомендуется провести экспериментальные исследования для оценки соответствия ранее полученным данным. В случае отсутствия возможности использовать «новый» вирус в экспериментальных исследованиях, и наличии ранее полученных данных о вирусах, которые не являются подходящими моделями для «новых» вирусов, следует рассмотреть возможность проведения экспериментальных исследований с более похожим модельным вирусом. В зависимости от доступных данных, решение о необходимости проведения дальнейшей валидации с использованием соответствующего вируса или более специфического модельного вируса следует принимать, ориентируясь на конкретный препарат.

3. Вклад специфических вируснейтрализующих антител в обеспечение вирусной безопасности

15. Возможное присутствие специфических антител, нейтрализующих вирусы, может повысить вирусную безопасность препаратов. Определение спектра антител, присутствующих в готовом препарате и проведение валидации их способности нейтрализовать вирусы могут использоваться для обоснования роли специфических антител в обеспечении вирусной безопасности конкретного препарата. Вклад в обеспечение вирусной безопасности специфических антител, содержащихся в пуле плазмы для фракционирования сложно оценить,

так как отсутствует информация о нейтрализации вирусов специфическими антителами на этом этапе производства, так же как и отсутствуют данные о сохранении стабильности комплексов антигенов вирусов с антителами в ходе дальнейшей обработки.

4. Оценка содержания вирусных частиц в готовом препарате крови

16. Основной принцип получения безопасного препарата крови заключается в обеспечении способности процесса производства инактивировать и (или) элиминировать вирусы, которая должна существенно превышать исходную потенциальную вирусную нагрузку. Конкретные значения указанного предела не установлены, так как общий коэффициент снижения уровня вирусной нагрузки зависит от различных качественных и количественных аспектов, возможное количество вирусных частиц в каждой дозе такого препарата должно рассматриваться по отношению ко всем возможным факторам.

17. Объем плазмы крови, используемый для производства одной дозы готового препарата крови, необходимо определять с учетом объема производственной партии препарата, количества серий препарата в одной партии и количества доз в одной серии препарата из этой партии. Указанные данные необходимо получать при валидации процесса производства. Информацию об используемом объеме плазмы, а также данные, полученные в валидационных исследованиях вирусной инактивации, и данные о потенциальной вирусной нагрузке следует использовать для оценки содержания вирусных частиц в одной дозе готового препарата крови.

18. Оценку содержания вирусных частиц в одной дозе готового препарата крови можно рассчитать как частное от деления произведения потенциальной вирусной нагрузки и объема плазмы, использованной для производства одной дозы этого препарата, на общий коэффициент снижения уровня вирусной нагрузки, полученный в валидационных исследованиях.

19. Примерное количество частиц вируса в одной дозе препарата крови можно также оценивать с использованием имеющихся данных о минимальной инфицирующей дозе вируса для человека.

20. Расчетное количество вирусных частиц в одной дозе готового препарата крови можно также оценивать с использованием известных данных о минимальной инфицирующей дозе для человека и объеме лекарственного препарата, обычно используемого для лечения. Любое утверждение относительно инфицирующей дозы для человека должно быть обосновано данными о способе введения такого препарата. Если такие данные недоступны, следует применять консервативный подход и использовать геном вируса в качестве индикатора инфицирующих частиц вируса в исходном материале.

5. Опыт клинического применения и мониторинг

21. Необходимо проанализировать все известные сообщения о передаче вирусов посредством препарата, крови при их клиническом применении. Информация об отсутствии передачи вирусов при введении этих препаратов во время проведения клинических исследований недостаточна, так как в них принимают участие небольшое количество пациентов и используются всего несколько серий препаратов.

22. Накопленный опыт клинического применения препарата крови может быть полезен для оценки его безопасности, при условии что ни один фактор, негативно влияющий на безопасность (например, эпидемиологическая обстановка), не претерпел серьезных изменений. Однако отсутствие документированной передачи не является свидетельством вирусной безопасности препарата, крови, так как могут возникать незарегистрированные случаи передачи вируса, или этот препарат может использоваться для лечения популяции, не восприимчивой к конкретной инфекции.

23. Это особенно важно для «новых» вирусов или вирусов, которые недостаточно изучены в рамках системы мониторинга (например, парвовирус В19).

Глава 23. Валидация иммуноанализа для обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в пулах плазмы

I. Общие положения

1. Настоящая глава разработана в целях устранения возможных ошибок при валидации аналитических методик обнаружения антигена вируса гепатита В (HBsAg) в пулах плазмы крови при проведении экспертизы регистрационного досье лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови. Держатели регистрационных удостоверений и держатели мастер-файла на плазму крови должны пересмотреть валидацию своих методов тестирования пула плазмы крови в соответствии с настоящей главой. Если ключевые аспекты валидации, описанные в настоящей главе, соответствуют выполненной производителем валидации, которая ранее уже получала оценку уполномоченными органами, дальнейшая валидация иммуноанализа не требуется. В противном случае методика оценки качества пула плазмы

крови должна быть валидирована в соответствии с настоящей главой, о чем должно быть сообщено при обновлении документации о плазме крови.

2. Иммуноанализы для определения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) являются качественными тестами на наличие с в плазме для фракционирования (в пуле плазмы).

3. Используемый тест должен быть тестом на предельное содержание антигена вируса гепатита В HBsAg в пуле плазмы. В соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденным Решением Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113, специфичность и предел обнаружения наиболее важны при валидации аналитической методики на предельное содержание. Однако возможны исключения, которые должны рассматриваться в индивидуальном порядке и подтверждаться при оценке устойчивости (робастности) методики.

4. Для тестирования пула плазмы требуется использование теста на HBsAg, подходящего по чувствительности и специфичности.

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

6. Должна быть определена чувствительность теста в отношении размера пула плазмы крови с целью предупреждения ошибок при тестировании или пулировании плазмы.

7. Предпочтительно использовать при валидации иммуноанализа стандартные образцы, откалиброванные по международному стандартному образцу. Однако допускается использование иных коммерческих наборов реагентов.

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

9. Необходимо определить как минимум следующие валидационные характеристики:

специфичность – способность однозначно выявлять HBsAg в присутствии других возможных компонентов;

предел обнаружения аналитической методики – минимальное количество аналита в образце, которое может быть обнаружено, но не обязательно количественно определено как точное значение. При тестировании пула плазмы крови на HBsAg предел обнаружения должен быть выражен в МЕ/мл со ссылкой на использованный Международный стандарт;

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

10. Наборы реагентов, предназначенные для обнаружения HBsAg в индивидуальных донациях, должны соответствовать общим техническим требованиям ЕАЭС к медицинским изделиям (CTS) и иметь маркировку специальным знаком обращения медицинских изделий на рынке Евразийского экономического союза (далее – маркировка специальным знаком). Указанные наборы реагентов считаются валидированными для испытания индивидуальных донаций. Использование таких наборов для испытания пулов плазмы для фракционирования является изменением предполагаемой области их применения и не считается валидированным производителем набора

реагентов. В связи с этим возможность использования выбранных наборов для тестирования плазмы крови для фракционирования должна быть подтверждена соответствующей валидацией. Если для тестирования пула плазмы крови используются наборы реагентов без маркировки специальным знаком, в дополнение к валидации использования наборов реагентов для испытания пула плазмы крови должна быть доказана их эквивалентность качеству наборов для испытания индивидуальных донаций с маркировкой специальным знаком либо, при их отсутствии – наборам реагентов, зарегистрированных в соответствии с законодательством государств-членов.

11. СТС (см. п. 10) определяет минимальные требования к диагностической и аналитической чувствительности наборов реагентов и требует подтверждения специфичности на широком спектре образцов плазмы крови. Однако этот подход к валидации не обязателен для целей тестирования пула плазмы крови, так как образцы плазмы крови тех доноров, которые могут дать неправильный ответ (например, доноры с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, дающими перекрестную реакцию), как правило, исключаются правилами отбора доноров. Кроме того, неспецифические интерферирующие факторы будут разбавлены в пуле плазмы крови.

12. Серологическое исследование пула плазмы крови не способно обнаружить все контаминированные индивидуальные донации и не исключает возможность использования ложноотрицательных индивидуальных донаций. Например, у доноров со скрытой или бессимптомной инфекцией гепатита В выявляется низкое содержание антигена, которое не может обнаруживаться после разбавления в производственном пуле плазмы крови. Кроме того, в общих пулах

плазмы крови могут содержаться антитела к HBsAg (преимущественно от вакцинированных лиц), которые могут приводить к образованию комплексов HBsAg/anti-HBs, что в свою очередь может влиять на предел обнаружения HBsAg. Таким образом, серологическое тестирование пула плазмы крови должно рассматриваться не как тестирование в целях обеспечения вирусной безопасности, а как способ обнаружения нарушений Правил производственной практики.

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

II. Выбор набора реагентов

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

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

16. Критерии оценки производителя конкретного набора реагентов могут быть адаптированы к испытанию пула плазмы в соответствии с данными валидации, относящимися к пулам плазмы крови как это

указано в подразделе 1 раздела III и для образцов пула плазмы и разделе V настоящей главы.

III. Валидация

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

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

18. На основе опыта испытания плазмы крови использование меньшего значения $ОП_{кр}$ (порога отсечения) для образцов пула плазмы крови следует рассматривать как учет возможного влияния неспецифических факторов индивидуальных донаций, которые проявляются за счет их разбавления при получении плазмы крови для фракционирования. Использование меньшего значения $ОП_{кр}$ (порога отсечения) увеличит аналитическую чувствительность анализов и будет способствовать выявлению единичных положительных образцов в пуле плазмы крови. «Серая зона», рекомендуемая производителем наборов реагентов, может быть приемлемой. Альтернативно, предел $ОП_{кр}$ (порога отсечения) может быть установлен с учетом распределения

сигналов отрицательных пулов плазмы крови, например, как средняя величина отношения сигнала отрицательных образцов пула к порогу отсечения (определяемому как среднее $ОП_{кр} + 3$ стандартных отклонения), и обычно выражается как процент порога отсечения ($ОП_{кр}$) при оценке индивидуальных донаций. Порог отсечения пула ($ОП_{кр}$ пула) не должен превышать порога отсечения ($ОП_{кр}$) индивидуальных донаций.

19. С практической точки зрения это означает, что если серая зона используется как $ОП_{кр}$ (порог отсечения) для пулированных образцов, то же значение серой зоны должно использоваться для выявления HBsAg в пуле плазмы крови исходно и при повторном тестировании. (Стратегия подтверждения описана в разделе 5 части III настоящей главы.)

2. Устойчивость (робастность) аналитической методики

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

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

21. Качественные иммунологические анализы создают количественный сигнал, который сравнивается с $ОП_{кр}$ (порогом отсечения) на определенном этапе. Ложноотрицательные образцы, попавшие в пул плазмы крови могут давать низкие сигналы из-за

сильного разбавления при объединении. Вариабельность набора реагентов (включая контрольные образцы) между сериями может оказать существенное влияние на результаты и должна контролироваться, как это предусмотрено разделами 6.21 и 6.22 главы 6 части I Правил производственной практики и межгосударственным стандартом ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

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

23. В исследовании должны быть оценены:

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

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

4. Влияние подготовки образцов (пробоподготовки)

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

5. Предел обнаружения

25. Определение предела обнаружения с использованием значений $OP_{кр}$ (порога отсечения) пула плазмы крови должно проходить с использованием стандартного образца, откалиброванного в международных единицах, и разбавленного пулом плазмы крови, не содержащим антитела к HBsAg (например, индивидуальные донации или пул из 10 индивидуальных донаций). Такой подход позволит обеспечить предел обнаружения значительно ниже тех минимальных требований, которые установлены СТС.

26. Влияние матрицы (матрикса), содержащей антитела к HBsAg, может быть оценено при сравнении результатов титрования положительного по HBsAg образца, с использованием для разведения

матрицы, содержащей и не содержащей антитела к HBsAg. По возможности должны быть смоделированы условия наихудшего сценария в отношении времени от момента смешивания донаций для получения типичного пула плазмы крови до момента отбора проб пула плазмы крови, а также в отношении зависимости от концентрации антител к HBsAg, температуры и процедуры разведения.

V. Обеспечение качества пулов плазмы крови

1. Стандартные операционные процедуры для тестирования пулов плазмы крови

27. Процедуры тестирования должны быть подробно изложены в стандартной операционной процедуре (СОП). Стандартная операционная процедура должна охватывать по меньшей мере следующие операции:

- условия хранения и отбора образцов;
- подготовку образцов (например, цикл «замораживание/размораживание», смешивание, разведение);
- описание используемого оборудования и наборов реагентов;
- условия инкубации (включая допустимые пределы по времени и температуре согласно инструкции по применению или спецификации производителя наборов реагентов);
- подробную формулу расчета и интерпретацию результатов;
- критерии валидности (приемлемости) результатов для отдельного анализа;
- условия повторного испытания;
- ссылку на подтверждающие процедуры, если это применимо.

2. Контрольные образцы набора реагентов

28. Каждый анализ должен сопровождаться обязательным включением контрольных образцов производителя лекарственного препарата крови для обеспечения и подтверждения правильности работы набора реагентов в соответствии с инструкцией по применению. Критерии валидности результатов в случае изменения условий испытания должны быть точно определены и задокументированы.

3. Независимый (внутрилабораторный) контроль наборов реагентов

29. Положительный контроль во многих коммерческих наборах реагентов характеризуется высокой концентрацией анализата и, следовательно, не позволяет дать оценку при низкой концентрации антигена в контаминированных образцах. Кроме того, как и для всех биологических реагентов, активность этих контрольных образцов варьирует между сериями. В связи с этим для текущего мониторинга результатов настоятельно рекомендуется включать в каждое тестирование независимый положительный контроль с низким содержанием HBsAg (соответствующий диапазону анализа, например в 2-3 раза превышающий $OP_{кр}$ (порог отсечения) единичной донации).

30. Кроме того, каждая серия наборов реагентов должна быть подвергнута процедуре входного контроля на соответствие показателей качества в отношении чувствительности и специфичности с использованием стандартных панелей и стандартных образцов, для которых установлена прослеживаемость по отношению к соответствующим международным стандартным образцам (то есть стандартных образцов аттестованных с использованием международных стандартных образцов). В случае отсутствия

международных стандартных образцов, допускается использование рабочих стандартных образцов.

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

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

7. Стратегия подтверждения результатов

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

33. Для подтверждения присутствия антигена вируса гепатита В (HBsAg) тест нейтрализации должен всегда использоваться на исходных реактивных (положительных) образцах. Тест нейтрализации должен быть валидирован для образцов пула плазмы крови, учитывая, что эффект нейтрализации антител уже присутствует в пуле

(само-нейтрализация) в сравнении с нейтрализованным образцом (инкубированным с добавлением дополнительных антител к поверхностному антигену гепатита В).

34. Поскольку антиген вируса гепатита В (HBsAg) может присутствовать у доноров с низким или неопределяемым содержанием нуклеиновой кислоты в плазме крови, технику амплификации нуклеиновых кислот (НАТ) не следует рассматривать как подтверждающий тест, поскольку отрицательный результат полимеразной цепной реакции не может опровергнуть положительный серологический результат. С другой стороны, положительные результаты полимеразной цепной реакции могут подтвердить серологическое обнаружение контаминации.

Глава 24. Валидация иммуноанализа для обнаружения антител к вирусу иммунодефицита человека (анти-ВИЧ 1,2) в пулах плазмы крови

I. Общие положения

1. Настоящая глава разработана в целях устранения возможных ошибок при валидации аналитических методик обнаружения анти-ВИЧ 1,2 в пулах плазмы крови при проведении экспертизы регистрационных досье лекарственных препаратов, получаемых из крови человека (далее – препараты крови). Держатели регистрационных удостоверений и держатели мастер-файла на плазму крови должны пересмотреть валидацию своих методов тестирования пула плазмы крови в соответствии с настоящей главой. Если ключевые аспекты валидации, описанные в настоящей главе, соответствуют выполненной производителем валидации, которая ранее уже получала оценку

уполномоченными органами, дальнейшая валидация иммуноанализа не требуется. В противном случае, методика оценки качества пула плазмы должна быть валидирована в соответствии с настоящей главой, о чем должно быть сообщено при обновлении документации по плазме.

2. Методы иммуноанализа для определения антител к вирусу иммунодефицита человека (анти-ВИЧ 1,2) являются качественными тестами на наличие анти-ВИЧ 1,2 в пуле плазме крови для фракционирования. Общие требования к валидации изложены в Руководстве по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденном Решением Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 (далее – Руководство по валидации) и Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеех государств-членов.

3. Используемый тест, должен быть тестом на предельное содержание. В соответствии с Руководством по валидации специфичность и предел обнаружения наиболее важны при валидации аналитической методики на предельное содержание. Однако возможны исключения, которые должны рассматриваться в индивидуальном порядке и требующие подтверждения при оценке робастности методики.

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

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

6. Должна быть определена чувствительность теста в отношении размера пула плазмы крови с целью предупреждения ошибок при тестировании или пулировании плазмы крови.

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

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

9. Необходимо определить как минимум следующие валидационные характеристики:

специфичность – способность однозначно оценивать анти-ВИЧ 1,2 в присутствии других возможных компонентов;

предел обнаружения аналитической методики – минимальное количество аналита в образце, которое может быть обнаружено, но не обязательно количественно определено как точное значение. В контексте испытания пула плазмы на анти-ВИЧ 1, 2 предел обнаружения должен быть выражен как конечное разведение хорошо охарактеризованного положительного образца;

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

10. Наборы реагентов, предназначенные для обнаружения анти-ВИЧ 1,2 в индивидуальных донациях, должны соответствовать Общим требованиям безопасности и эффективности медицинских изделий, требованиям к их маркировке и эксплуатационной документации на них, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2016 г. № 27 и иметь маркировку специальным знаком обращения медицинских изделий на рынке Евразийского экономического союза (далее – маркировка специальным знаком).

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

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

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

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

II. Выбор набора реагентов

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

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

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

17. Критерии оценки производителя конкретного набора реагентов могут быть адаптированы к испытанию пула плазмы крови в соответствии с данными валидации, относящимися к пулам плазмы как это указано в подразделе 1 раздела III настоящей главы для образцов пула плазмы и разделе V настоящей главы.

III. Валидация

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

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

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

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

20. С практической точки зрения это обозначает, что если серая зона используется как $ОП_{кр}$ (порог отсечения) для пулированных образцов, то же значение серой зоны должно использоваться для выявления анти-ВИЧ 1,2 в пуле плазмы крови исходно и при повторном тестировании (стратегия подтверждения описана в разделе 5 части III настоящей главы).

2. Устойчивость (робастность) аналитической методики

21. Устойчивость аналитической методики должна быть оценена, так как все методы, использующие биологические или биохимические реагенты, от серии к серии наборов характеризуются значительной

вариабельностью используемых реагентов, и подвержены влиянию окружающих условий.

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

22. В первую очередь качественные иммунологические анализы создают количественный сигнал, который сравнивается с $OP_{\text{крит}}$ (порогом отсечения), установленном на определенном этапе. Положительные образцы при получении пула плазмы крови могут давать низкие сигналы из-за сильного разбавления при объединении. Вариабельность набора реагентов (включая контрольные образцы) между сериями может оказать существенное влияние на результаты и должна контролироваться, как это предусмотрено разделами 6.21 и 6.22 главы 6 части I Правил производственной практики и межгосударственным стандартом ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

23. Устойчивость при использовании конкретного набора реагентов должна быть подтверждена с использованием панели репрезентативных (стандартных) отрицательных образцов пула плазмы крови (например, образцы пулов плазмы крови, для которых получены отрицательные результаты производителем и уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена), независимого положительного образца с низким содержанием анти-ВИЧ 1,2 (например, слабopоложительный контроль, описанный в пункте 24 настоящей главы).

24. В исследовании должны быть оценены:

промежуточная прецизионность (межсерийная вариабельность)
в 6 независимых тестированиях (включая изменение условий

окружающей среды, различное оборудование, и если возможно использование более одной серии набора реагентов);

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

4. Предел обнаружения

25. Поскольку не существует Международного стандартного образца антител к ВИЧ 1 и ВИЧ 2 и поскольку анти-ВИЧ 1, 2 не является определенным аналитом (веществом), предел обнаружения (разведение в пределах чувствительности) должен быть установлен производителем плазмы с помощью панели положительных образцов, отражающих разные субтипы и группы антител, принимая во внимание эпидемиологическую ситуацию в соответствующем регионе, из которого была получена плазма крови. Подтвержденные положительные образцы от обычного донорского скрининга могут рассматриваться как репрезентативные образцы без дальнейшей характеристики, если образцы в панели представляют основные генотипы.

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

27. Панель представляет собой серийные разведения положительных образцов в пулах плазмы, отрицательных по анти-

ВИЧ 1, 2. Минимальное и максимальное возможное число донаций в типичном пуле плазмы крови должно учитываться при приготовлении серии разведений для моделирования условий наилучшего и наихудшего сценария. Результаты выражаются как титр конечного разведения.

IV. Обеспечение качества пулов плазмы крови

1. Стандартные операционные процедуры) для испытания пулов плазмы

28. Процедуры испытания должны быть подробно изложены в стандартной операционной процедуре (СОП). Стандартная операционная процедура должна охватывать по меньшей мере следующие операции:

- условия хранения и отбора образцов;
- подготовку образцов (например, цикл «замораживание/размораживание», смешивание, разведение);
- описание используемого оборудования и наборов реагентов;
- условия инкубации (включая допустимые пределы по времени и температуре согласно инструкции по применению или спецификации производителя наборов реагентов);
- подробную формулу расчета и интерпретацию результатов;
- критерии валидности (приемлемости) результатов для отдельного анализа;
- условия проведения повторного тестирования;
- ссылка на подтверждающие процедуры (если применимо).

2. Контрольные образцы набора реагентов

29. Каждый анализ должен сопровождаться обязательным включением контрольных образцов производителя препарата крови для обеспечения и подтверждения правильной работы набора реагентов в соответствии с инструкцией по их применению. Критерии валидности результатов в случае изменения условий испытания должны быть точно определены и задокументированы.

3. Независимый (внутрилабораторный) контроль наборов реагентов

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

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

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

32. Обязательно регулярное участие в программах внешнего контроля качества (подтверждения профессиональной компетентности лаборатории), которые включают в себя испытание образцов с низкой реакционной способностью для оценки аналитической чувствительности наборов.

V. Стратегия подтверждения результатов тестирования

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

34. Все повторные положительные реакции должны быть подтверждены альтернативным методом. Если иммуноблот используется как подтверждающий тест, рекомендуется проявлять большую внимательность при формулировании критериев интерпретации, так как высоко специфичные (или ENV) полосы трудно обнаружить при высоких разведениях, а в некоторых пулах образцов выявляются неспецифические полосы в области 24 и 40 kDa. Поэтому положительные результаты иммуноблота можно использовать для подтверждения первоначально положительного результата. Однако на

отрицательный результат иммуноблота необходимо проанализировать и данные об этом представить в мастер-файле на плазму крови.

35. Поскольку анти-ВИЧ 1, 2 может присутствовать у доноров с низким или неопределяемым содержанием нуклеиновой кислоты в плазме, технику амплификации полимеразной цепной реакции нуклеиновых кислот не следует рассматривать как подтверждающий тест, поскольку отрицательный результат полимеразной цепной реакции не может опровергнуть положительный серологический результат. Но, с другой стороны, положительные результаты полимеразной цепной реакции могут подтверждать серологическое обнаружение контаминации.».
