

СВОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

о предложениях, поступивших в ходе проведения публичного обсуждения проекта решения
Евразийской экономической комиссии в рамках оценки регулирующего воздействия

Наименование проекта решения:

«Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье с целью идентификации рисков при производстве различных лекарственных средств на одном участке»

Иные предложения к проекту решения ЕЭК и (или) информационно-аналитической справке (указывается структурный элемент – раздел, пункт, подпункт, абзац и др.).	Содержание ответа	Информация о лице, направившем предложение, а также способе направления предложения	Информация департамента, ответственного за подготовку проекта решения ЕЭК, об учете (частичном учете) представленного предложения либо об отклонении (с обоснованием частичного учета или отклонения)
	Сотрудники ЕРБ ВОЗ поработали с документом и у них нет комментариев к предлагаемому тексту. Текст соответствует руководству Европейского Агентства по Лекарственным препаратам. Мы хотели бы выразить особую благодарность за использование этого руководства в качестве основы для документа ЕЭК, поскольку это полностью соответствует политике ВОЗ по сближению нормативного регулирования	Европейское бюро Всемирной организации здравоохранения	

	фармацевтических препаратов между всеми государствами-членами ВОЗ. «I have checked the proposed EAEU draft vs «Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities» the guideline by the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf The texts of both guidelines are identical. This is highly appreciated as it follows WHO policy on regulatory convergence establishment among all Member States. No other comment currently”		
	из положений пункта 8 раздела I и пункта 10 раздела II проекта руководства может быть сделан вывод о том, что документ носит рекомендательный характер, поскольку согласно данным положениям: целью принятия проекта руководства является представление рекомендуемого подхода к анализу и оценке фармакологических и токсикологических данных отдельных активных фармацевтических субстанций; проект руководства содержит рекомендуемый подход к получению научно обоснованного порогового значения для отдельных действующих веществ, подлежащего применению при идентификации рисков.	Департамент развития предпринимательской деятельности	Учтено.

	положения пунктов 2-3, 6-7, 13 и 35 проекта руководства носят описательно-повествовательный, а не нормативно-правовой характер, и содержат абстрактные формулировки, а именно: при производстве различных лекарственных средств на общих производственных мощностях вызывает беспокойство потенциальная опасность перекрестной контаминации»;		Учтено.
	«лекарственные средства приносят пользу для предполагаемого пациента или релевантного вида животного, однако в качестве перекрестной контаминации они являются риском для пациента или релевантного вида животного»;		Учтено, переформулировано
	«во время производства лекарственных препаратов к случайной перекрестной контаминации могут приводить неконтролируемый выброс пыли, газов, паров, аэрозолей, генетического материала или организмов из активных фармацевтических субстанций, других исходных материалов»;		Учтено. Переформулировано с учетом требований п.3.6. Решения Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.
	«в фармацевтической промышленности широко используются очистка, как мера, способствующая снижению рисков контаминации, и допустимые для переноса пределы (нормы) в исследованиях валидации очистки. Для установления этих норм используют разнообразные подходы, которые нередко не учитывают доступные		Учтено, переформулировано.

	фармакологические и токсикологические данные»;		
	«для установления допустимых пределов воздействия на здоровье, которые разработаны для ветеринарных лекарственных препаратов, как правило, можно использовать PDE-подход для установления различных предельных значений для разных целевых видов животных. Вместе с тем, это будет крайне непрактично »;		Учтено, переформулировано.
	«считается, что любая экспозиция генотоксичных действующих веществ , не имеющих различного порога, несет риск». «Следует отметить, что нечеткий характер формулировок положений проекта руководства создает существенные предпосылки для формирования в государствах - членах Союза различных подходов к их толкованию и для возникновения неоднородной практики правоприменения, что несет угрозу для свободы обращения лекарственных средств между государствами - членами Союза и равенства условий ведения предпринимательской деятельности, а также противоречит основными целям Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года по установлению унифицированных правил их производства и обращения. Полагаем, что в случае принятия проекта руководства применение		Учтено, переформулировано. Учтено. В части сделанных замечаний во время обсуждения проекта на Рабочей группе по обращению лекарственных средств (в состав которой, входят представители Департамента развития предпринимательской деятельности) и в процессе публичного обсуждения от субъектов хозяйствования и уполномоченных органов не поступало опасений о предпосылках для формирования в государствах-членах различных подходов к толкованию и неоднородной практики правоприменения.

	предусмотренных им положений абстрактного и оценочного характера в результате необоснованной широты усмотрения может негативно повлиять на условия ведения предпринимательской деятельности. Следует отметить, что пунктом 5.50 Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденным Советом ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее - Правила GMP), предусмотрено, что перед началом операций по упаковке должны быть предприняты меры, гарантирующие, что рабочая зона, упаковочные линии, печатные машины и другое оборудование являются чистыми и не содержат любые использовавшиеся ранее лекарственные препараты, материалы или документы, если они не требуются для запланированной операции. В этой связи полагаем, что нормативные требования к очистке производственной линии уже исчерпывающе установлены в Правилах GMP.		
	Отклонено. Пункт 5.50 Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденным Советом ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77 не содержит указаний о том, какие меры гарантируют чистоту рабочей зоны, упаковочных линий и других объектов. Представленный проект дает указания по расчету и обоснованию производителем, что принятые меры гарантируют чистоту. В отсутствии данного документа создается риск существенных предпосылок для формирования в государствах - членах Союза различных подходов к толкованию и возникновению неоднородной практики правоприменения, что несет угрозу для свободы обращения лекарственных средств между государствами – членами Союза, а также риск возникновения дополнительных затрат		

			производителей на выполнение очистки в 5-кратном повторении, в зависимости от глубины очистки в каждом государстве-члене.
	В проекте руководства встречаются словосочетания «допустимо отклонение от значений/от основного подхода». Каковы критерии допустимости указанных отклонений.	Департамент конкурентной политики и политики в области государственных закупок	Учтено частично. Критерии допустимости перечислены в пункте 4. В редакцию пункта 5 внесены соответствующие указания. Пункт 9 исключен. (как дублирующий пункт 4). Пункт 29 переформулирован.
	Пунктом 1 проекта Руководства установлено, что «Настоящее Руководство разработано с целью создания научно обоснованных подходов и методической базы для анализа и оценки рисков, возможных при производстве разных, в том числе высокоактивных, лекарственных средств на одних и тех же производственных мощностях с учетом допустимых пределов воздействия на здоровье человека». Наряду с этим, согласно пункту 8 проекта Руководства «Целью настоящего Руководства является представление рекомендуемого подхода к анализу и оценке фармакологических и токсикологических данных отдельных активных фармацевтических субстанций, и, таким образом, обеспечение возможности определения пороговых уровней (содержаний), упомянутых в Правилах производственной практики.». Вместе с тем, пунктом 10 проекта	Департамент антимонопольного регулирования	Учтено частично. Пункты 1 и 8 оставлены разделенными. Указание на научную обоснованность подходов и методическую базу удалено. В пункте 1 оставлено указание на анализ и оценку рисков, перечень которых приведен в пункте 8. В пункте 10 содержатся указания по обоснованию пороговых значений.

	Руководства предусмотрено, что «... настоящий документ содержит рекомендуемый подход к получению научно-обоснованного порогового значения для отдельных действующих веществ, подлежащего применению для идентификации рисков». Учитывая содержание указанных пунктов, остается не ясным вопрос, что является целью разработки проекта Руководства – создание научно обоснованных подходов, либо представление рекомендуемого подхода для анализа и оценки рисков. В этой связи, в целях исключения разночтений указанных положений, считаем необходимым цель разработки проекта Руководства привести к единообразию, изложив содержание положений пунктов 1 и 8 проекта Руководства в одном пункте.		
	Кроме того, из редакции пунктов 1, 8 и 10 проекта Руководства не представляется возможным установить, кем именно будет проводиться анализ и оценка рисков воздействия лекарственных средств на здоровье человека, обеспечение возможности определения пороговых уровней для идентификации рисков, использование данных уровней в качестве инструмента идентификации рисков, обоснование предельных значений переноса остатков контаминанта, а также представление данных, которые лежат в основе установления порогового значения.		Отклонено. Круг субъектов определен в информационно-аналитической справке по проекту. Документ содержит методику расчета глубины очистки. Целью проекта не является установление требований к квалификации и кругу лиц, которые будут выполнять эти расчеты. Указания о необходимости такой установки не содержатся в Решении Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77. Установление таких требований

	Учитывая изложенное, считаем необходимым в проекте Руководства определить круг субъектов, которые будут руководствоваться данным документом, в том числе, указать, кто именно должен осуществлять процедуры, указанные в его положениях.	приведет к нарушению прав субъектов хозяйствования, недобросовестной конкуренции и одностороннему ограничению прав лиц, занимающихся производством лекарственных препаратов.
	Также, Департамент обращает внимание, что наряду с указанными в пунктах 1, 8 и 10 проекта Руководства видами подходов («научно обоснованные подходы», «рекомендуемые подходы», «четкий и гармоничный подход») в отдельных положениях проекта Руководства содержится указание на «научный подход», «основной подход», «научный индивидуализированный подход», «практичный подход», «прагматичный подход», «альтернативный подход» (пункты 4, 5, 7, 9, 14, 17 проекта Руководства).³ При этом, определение и содержание понятий указанных терминов, а также их описание проектом Руководства не установлено, в связи с чем не представляется возможным определить являются ли такие подходы различными или однородными. В этой связи, считаем необходимым внести в проект Регламента соответствующие уточнения.	Учтено частично. Переформулировано и удалены указанные обороты, за исключением оборотов «основной подход» и «альтернативный подход». Определение этих понятий не требуется, поскольку разделы IV и V документа описывают основной подход и содержат указания о том, что использование иных методов расчета является альтернативным методом расчета.
	В пункте 2 проекта Руководства указывается, что «При производстве различных лекарственных средств на общих производственных мощностях вызывает	Учтено в отношении общих производственных мощностей. Термин приведен в соответствие с Решением Совета ЕЭК

	беспокойство потенциальная опасность перекрестной контаминации. В то же время, основанное на научном знании многоцелевое использование производственных мощностей является разумным, целесообразным и важным механизмом развития...». Из содержания указанного положения не ясно, что понимается под общими производственными мощностями, у кого именно вызывает беспокойство потенциальной опасности перекрестной контаминации, а также каков критерий и объем научных знаний. Кроме того, является ли ясным какие именно научные знания допустимы к применению (субъективное мнение доктора наук или официальные подтвержденные данные соответствующих экспертных организаций в сфере здравоохранения и пр.). В связи с изложенным, считаем необходимым внести в положение пункта 2 проекта Регламента соответствующие изменения и дополнения		от 3 ноября 2016 г. № 77. Второе предложение в пункте 2 удалено.
	Согласно пункту 3 проекта Руководства «Риск определяется содержанием, которое можно признать безопасными для всех популяций. С этой целью для идентификации возникающих рисков следует использовать допустимые пределы воздействия на здоровье, являющиеся производными безопасного порогового значения». Учитывая невозможность ясного толкования положения данного пункта, считаем		Учтено частично. Указание о том, что речь идет о количестве контаминирующего вещества в отношении «кому» и «для кого» используют допустимые пределы воздействия на здоровье приведено в пункте 1.

	необходимым уточнить, содержание чего именно можно признать безопасным, а также кому и для кого следует использовать допустимые пределы воздействия на здоровье.		
	Пунктами 5 и 9 проекта Руководства предусмотрено, что «При достаточном обосновании для получения таких безопасных пороговых норм/уровней допустимо отклонение от основного подхода, представленного/описанного в настоящем Руководстве». Так, в указанных положениях отсутствуют конкретные данные норм/уровней (числовые и/или иные показатели), согласно которым определяется допустимость указанного отклонения. Необходимо обратить внимание, что наличие в акте Евразийской экономической комиссии (далее - Комиссия) подобных норм, не подлежащих однозначному применению, в последующем может привести к трудностям в правоприменительной практике. В этой связи, считаем необходимым установить критерии допустимости указанного отклонения, а также конкретизировать, что следует понимать под достаточным обоснованием безопасных пороговых норм/уровней.		Не требует учета. Конкретные данные по расчету норм (уровней) приведены в разделах IV и V документа с необходимыми формулами, коэффициентами, порогами, отклонение от которых и определяет допустимость альтернативного метода.
	Из содержания положения пункта 7 проекта Руководства не представляется возможным установить, в какой именно фармацевтической		Не требует учета. Очистка используется на всех фармацевтических предприятиях, о

	промышленности широко используется указанная в данном пункте очистка - государственных Евразийского экономического союза (далее - Союз) или мировой фармацевтической промышленности. Аналогичное замечание также касается пункта 10 проекта Руководства в части указания «всей фармацевтической отрасли». Кроме того, в данном пункте не представляется возможным установить какая именно и в отношении чего используется «очистка», а также кем именно используются «разнообразные подходы, которые нередко не учитывают доступные фармакологические и токсикологические данные».		чем указано в Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77, а также разъясняется студентам 3 курса фармацевтических, химико-технологических и иных ВУЗов, выпускающих специалистов в области производства лекарственных препаратов.
	Также, вызывает вопрос, на основании каких именно данных (научных, статистических и пр.) сделан соответствующий вывод о том, что «разнообразные подходы нередко не учитывают доступные фармакологические и токсикологические данные», в связи с чем «требуется более научный индивидуальный подход к идентификации рисков и поддержанию мер по снижению рисков для всех классов фармацевтических субстанций». В этой связи, считаем целесообразным внести в положение пункта 7 проекта Регламента соответствующие уточнения.		Учтено. Переформулировано.
	Согласно пункту 12 проекта Руководства «PDE представляет собой специфичную для		Учтено. Редакция пунктов 11 и 12 согласована.

	вещества дозу, для которой <u>нежелательный эффект маловероятен</u>, если индивид на протяжении всей жизни подвергается ежедневной экспозиции в дозе, равной ей или ниже нее». Вместе с тем, пунктом 11 проекта Руководства названный термин «PDE», обозначающий «допустимую ежедневную экспозицию (Permitted Daily Exposure, PDE)» уже определен, и представляет собой «максимально допустимую дозу конкретного вещества, которая <u>не вызовет негативных последствий</u> при воздействии этой дозы ежедневно в течение всей жизни человека». Так, согласно положению пункта 12 нежелательные последствия маловероятны, тогда как в соответствии с пунктом 11 они отсутствуют. Таким образом, учитывая, что положения указанных пунктов противоречат друг другу, считаем необходимым внести в указанные положения проекта Регламента соответствующие изменения.		
	В пункте 16 проекта Руководства содержится указание на «сценарий <u>наихудшей экспозиции</u>». Учитывая, что проектом Руководства не установлены определение и содержание указанного сценария, а также его описание и критерий оценки ухудшаемости, считаем целесообразным внести в положения проекта Регламента соответствующие уточнения.		Не требует учета. Разъяснения «наихудший сценарий» приведено в стандартах серии ISO 14644 по чистым помещениям, ссылка на который приведена в Решении Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.

	Пунктом 17 проекта Руководства установлено, что «Допускается использовать подходы, альтернативные NOAEL, такие как ориентировочная доза (Benchmark dose)». Вместе с тем, из содержания указанного пункта не представляется возможным установить, в каких именно случаях допускается использование альтернативных подходов, перечень которых является открытым. В этой связи, считаем необходимым в пункте 17 проекта Руководства конкретизировать случаи, при наличии которых допускается использование альтернативных подходов, а также определить перечень таких подходов, с целью исключения возможности возникновения трудностей в правоприменительной практике при толковании указанного положения.		Отклонено. Указание на допустимость использования альтернативных подходов при выполнении критериев по показателям токсикологических данных приведенных в пункте 4 введено в пункт 5 документа. При выполнении этих критериев в любых случаях разрешен альтернативный подход в виде Benchmark dose. Конкретизация случаев, при наличии которых, допускается использование альтернативных подходов ущемляет права субъектов хозяйствования по их использованию.
	Учитывая содержание пункта 19 проекта Руководства, считаем необходимым в абзаце первом данного пункта после слов «...индивидуальных свойств вещества» после запятой дополнить словом «способных».		Учено.
	В пунктах 19, 20, 24 проекта Руководства используются термины «терапевтические эффекты», «фармакологический эффект» и «фармакодинамический эффект». В связи с тем, что определение и содержание понятий указанных терминов, а также их описание проектом Руководства не установлено,		Отклонено. Данные понятия являются базовыми научными понятиями, которые разъясняются в учебниках фармакологии для студентов 3 курсов медицинских, фармацевтических и других ВУЗов медико-биологического профиля.

	предлагаем ввести в проект данного документа определение понятий «терапевтический эффект», «фармакологический эффект» и «фармакодинамический эффект».		Переносить определения таких понятий в нормативный документ нецелесообразно.
	Исходя из содержания положения пункта 25 проекта Руководства, PDE рассчитывается путем деления значения NOAEL на разные поправочные коэффициенты, указанные в пункте 26 проекта Руководства. При этом, согласно пункту 29 проекта Руководства предусматривается возможность расчета PDE «на основе человеческих конечных точек». Кроме того, в пункте 12 Руководства установлен практический подход определения и расчета PDE, который также предусматривает математическую формулу с использованием коэффициентов. Так, во-первых, не понятно какие отличия несут в себе указанные формулы, т.к. наименование применяемых коэффициенты практически идентичные, а также в каких конкретных случаях применяются та или иная формула. В дополнении к изложенному, положениями Руководства не предусмотрен математический расчет либо конкретное значение коэффициентов, применяемых при определении PDE, а также отсутствует указание на порядок и критерии расчета метода расчета на основании		Отклонено. В пунктах 25 и 26 документа даются указания по значениям коэффициентов, используемых в формулах в пункте 12. Что ясно следует из словесного описания формулы в начале пункта 25. Аналогичные пояснения содержатся также в любом из научных руководств по промышленной токсикологии. Представление подобных расчетов не является предметом правового регулирования. В пункте 29 даются указания по ограничению максимального значения коэффициентов F_2 и F_5. Исходя из токсикологических данных, полученных для человека. В руководстве промышленной токсикологии перечисление данных по токсикологическому воздействию вещества на организм человека, занимает более 12 тыс. страниц. Приводить указанные данные в нормативном акте представляется избыточным.

	человеческих точек, также как отсутствует его определение. В связи с чем, указанные выше пункты требуют существенной доработки с учетом указанных замечаний.		
	В пункте 36 проекта Руководства содержится указание на «наихудший сценарий воздействия». Учитывая, что определение и содержание указанного сценария, а также его описание и критерий оценки ухудшаемости проектом Руководства не установлены, считаем целесообразным внести в положения проекта Руководства соответствующие уточнения.		Не требует учета. Разъяснения «наихудший сценарий» приведено в стандартах серии ISO 14644 по чистым помещениям, ссылка на который приведена в Решении Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.
	В соответствии с пунктом 39 проекта Руководства «У людей с имеющейся восприимчивостью могут развиваться лекарственные иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности...». Поскольку, из редакции указанного пункта не представляется возможным установить, восприимчивость к чему именно может иметься у людей, считаем необходимым данное предложение доработать и внести соответствующие уточнения.		Отклонено. Термин «восприимчивость (организма)» относится к базовым терминам иммунологии и не требует пояснения в нормативном акте.
	Пунктом 43 проекта Руководства установлено, что «...При наличии соответствующих результатов исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности родственных соединений,		Отклонено. Термины «класс-специфичный профиль» и «описание метода аналогий» используется QSAR анализа химического строения веществ и не

	допускается использовать класс- специфичный профиль для выявления опасности неопытанного контаминанта путем применения метода аналогий. При этом, определение и содержание термина «класс-специфичный профиль», а также описание «метода аналогий» проектом Руководства не установлено. В этой связи, считаем целесообразным внести в положение пункта 43 проекта Руководства соответствующие уточнения.		является предметов нормативного регулирования. Подробная характеристика данных терминов и методов изложена в учебниках по органической химии для ВУЗов (учебник Реутова, Марча и др).
	Пунктом 47 проекта Руководства установлено, что «Идентификация «критических эффектов» при установлении PDE, как описано в разделе 4 настоящего Руководства, должна быть основана на всестороннем литературном поиске, включая руководство и статьи, а также поиске в электронных научных базах данных». Вместе с тем, из содержания указанного положения проекта Руководства не представляется возможным определить предмет «литературного поиска» и критерий указанной «всесторонности». Наряду с этим, пунктом 47 проекта Руководства предлагается закрепить обязанность по четкому документированию Стратегии поиска в рамках идентификации «критических эффектов». Однако, необходимо отметить, что не определен конкретный вид документа стратегии		Отклонено. Предметом поиска являются критические эффекты негативного воздействия на организм контаминирующего химического соединения, которые должны быть определены на основании токсикологических данных. Описание и документация стратегии поиска выполняется производителем в соответствии с установленными им самим документированными процедурами. Введение требований к конкретному виду документов, регламентации действий производителя по документированию в данном контексте будет ограничивать права субъектов на ведение бизнеса.

	поиска, описание конкретных действий и этапов, которые нужно документировать, а также определение и содержание понятия «Стратегия поиска» проектом Руководства не установлено. Также, указанным пунктом проекта Руководства предусмотрена обязанность компании после анализа специалистом представить обсуждение критических конечных точек, вызывающих опасение, и свое обоснование выбора конечных точек и дозы, которые будут использоваться для расчета PDE. Однако, данным положением не установлено кому, куда, в какой форме и на основании чего компания обязана представить указанные в нем обсуждение и обоснование. В этой связи, считаем целесообразным внести в положения пункта 47 проекта Регламента соответствующие уточнения.		
	В пункте 48 проекта Руководства указывается, что «Опорные исследования на животных и у человека, использованные для расчета PDE, должны прослеживаться до оригинального источника и подвергаться анализу на предмет их качества (дизайн исследования, описание результатов, правильность документирования и т.д.)...». Вместе с тем, в положениях проекта документа отсутствует определение и содержание понятий «опорные исследования», «дизайн исследования», а также не указан как критерий определения качества таких		Отклонено. Понятие «опорное исследование» является базовым понятием в фармакологии и токсикологии и не требует пояснения в нормативном акте. Понятие «дизайн исследования» изложено в Решении Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 79. Понятие «критерии определения качества исследований» является базовым в доказательной медицине и изложено в руководствах и учебниках по доказательной

	исследований, так и порядок описания их результатов. Также отсутствует критерий правильности документирования и сам порядок оценки такой правильности, включая форму документа для осуществления указанного действия.		медицине. Введение формы документа для оценки правильности документирования данных исследований представляется избыточным.
	Также, пунктом 48 проекта Руководства предусмотрено, что «...Стратегия расчета PDE должна содержать понятное основание выбора поправочных коэффициентов, использованных для получения PDE. Более того, в целях представления обзора для фармацевтических инспекторов титульная страница каждого подготовленного документа по стратегии расчета PDE должна представлять собой резюме процесса оценки, согласно приложению к настоящему Руководству». Вместе с тем, такой критерий, как «понятное основание выбора» указанным проектом Руководства не раскрыт. Наряду с этим отсутствует определение и содержание понятия «Стратегия расчета PDE», а также понятия «обзор», который необходимо представлять фармацевтическим инспекторам, в том числе, на основании какого нормативного акта установлена обязанность представления указанного обзора, а также не указан орган власти государств-членов Союза, от имени которого осуществляют свои полномочия фармацевтические инспекторы.		Отклонено. Описание стратегии расчета PDE приведено в разделе IV документа. В связи с этим, требования к проведению фармацевтической инспекции и оценки инспекторами очистки производственной линии закреплены следующими документами: Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77, Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 83, Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 93, а также приложениями к Решению Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78. Введение ссылок на указанные акты в пункте 48 представляется избыточным.

	В этой связи, считаем целесообразным внести в положение пункта 48 проекта Регламента соответствующие уточнения.		
	Кроме того, в целях приведения приложения к проекту Руководства в соответствие с пунктом 48 проекта Руководства считаем необходимым название указанного приложения «Стратегия определения PDE» заменить словами «Стратегия расчета PDE».		Отклонено. Приложение касается документирования стратегии определения PDE, расчет которой может выполняться различными методами, чему посвящены разделы IV и V документа.
	Одновременно Департамент отмечает наличие в тексте представленного проекта Рекомендаций существенного количества оценочных терминов и понятий таких как: «многоцелевое использование», «разумный, целесообразный и важный механизм развития», «ближайшая перспектива», «значительное влияние», «значимые данные», «как правило», «можно использовать», «различные предельные значения», «разные целевые виды», «крайне непрактично», «надежные пределы», «четкое доказательство», «хорошо обоснованы», «достаточный анализ», «наиболее подходящее», «по умолчанию», «может быть некорректным», «предпочтительно основываться», «достаточное обоснование» (пункты 2, 12, 13, 15, 19, 20, 27, 30, 32, 33, 41, 43 проекта Руководства). Учитывая, что наличие в акте Комиссии оценочных и абстрактных терминов на практике может привести к необоснованному расширительному толкованию и применению		Учтено частично. Удалены термины: «многоцелевое использование», «разумный, целесообразный и важный механизм развития», «ближайшая перспектива», «значительное влияние», «крайне непрактично», «надежные пределы», «четкое доказательство», «хорошо обоснованы». Понятие «значимые данные» является базовым понятием статистики и статистического анализа. Используется в тексте в своем основном значении. Понятие «надежные пределы» подразумевает учет порога токсикологической угрозы. Удаление из текста этого термина не целесообразно. Удаление понятий «достаточный

	положений такого акта, что в последующем может привести к созданию барьеров в предпринимательской деятельности и обеспечении свободного передвижения товаров и как следствие оказать негативное влияние на здоровье человека, считаем необходимым существенно доработать проект данного документа, в частности: четко определить цель, область, сферу его применения; лиц, которые будут руководствоваться данным документом; исключить из проекта оценочные термины; четко определить нормы и показатели с закреплением конкретных цифровых и других значений; разграничить случаи приведенных в проекте расчетов (PDE) и пр.	анализ», «наиболее подходящее», «достаточное обоснование» приведет к искажению текста документа в части предъявления избыточных требований для лекарственных препаратов с низкой токсикологической угрозой. Понятие «по умолчанию» – описание значений по умолчанию приведено в пункте 26 документа и не носит оценочный характер. В отношении переноса данных от животных (крыс, собак, кошек) на человека может быть некорректным и трактовка этого как оценочного термина вызывает недоумение. В связи с отличием организма человека от организма животного (крысы, собаки, кошки). Удаление термина «предпочтительно основываться» приведет к необходимости проведения испытания на людях таких отравляющих веществ как: азотистые иприты, координационные соединения платины, соединения из группы цианидов и др. Подобные исследования на человеке проводились в 1939-1945г.
--	---	---

	Для нашего производства не представляется возможным использовать предложенный метод на практике. Просим в Руководстве учесть производство нестерильных лекарственных растительных препаратов (ЛРП), а именно тех, производство которых заключается в измельчение растительного сырья и последующей расфасовке. Принцип, предложенной в Руководстве, совершенно не применим к данному производству лекарственных препаратов из растительного сырья. Например, в лекарственных препаратах из растительного сырья содержание действующих веществ регламентируется как «не менее», в то время как для других видов лекарственных средств действующие вещества четко регламентированы. Так же растительное сырье очень неоднородно: в нем могут содержаться частицы других растений, которые произрастают вблизи данного сырья, но в НД они будут классифицироваться как органические примеси (не более какого-то % для разного вида ЛРП), а так же определяют минеральные примеси, к которым будут относиться камешки, ракушки, песок и пр.	А. Живаева, начальник отдела обеспечения качества ООО Фирма "Здоровье" (на электронную почту Департамента технического регулирования и аккредитации)	Отклонено. Проект Руководства касается вопросов валидации уровня очистки производственной линии. Расчет уровня очистки, как следует из документа базируется на величинах NOEL, LOEL и других данных токсикологического воздействия действующих веществ лекарственных препаратов (в случае растительных лекарственных препаратов – соответственно фармакологических или аналитических маркеров лекарственного растительного сырья и препаратов из лекарственного растительного сырья). Никакого отношения указанные показатели не имеют к вариантам нормирования количественных показателей в НД на лекарственные растительные препараты, поскольку являются токсикологическими данными. Также, определение уровня очистки линии не зависит от вида производства (стерильное или нестерильное) и варианта технологической операции (измельчение, высушивание или какая-либо иная).
--	--	---	---

П.1	Настоящее ру ководство разработано с целью создания научно обоснованных подходов и методической базы для анализа и оценки рисков, возможных при производстве разных,..... в том числе высокоактивных, лекарственных ер едств-препаратов	Эксперт Ниязов Р.Р.	Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования.
			Отклонено. Требования к очистке устанавливаются и для линий, производящих фармацевтические субстанции.
	на одних и тех же производственных м еннееях—объектах с учетом допустимых пределов воздействия на здоровье человека.		Учтено , с редакторской правкой. Использован термин «общих производственных (технологических) линий», в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.
П.2	При производстве различных лекарственных ер едств-препаратов на ебн их производственных м еннееях—объектах <u>общего пользования</u> вызывает беспокойство потенциальная опасность перекрестной контаминации. В то же время, основанное на научном знании многоцелевое использование производственных м еннееей—объектов является разумным, целесообразным и важным механизмом развития, который в ближайший перспективе будет оказывать значительное		Отклонено. Пункт переформулирован. Использован термин «общих производственных (технологических) (линий)», в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77. Требования к очистке устанавливаются и для линий, производящих фармацевтические субстанции.
П.3	Лекарственные ер едства-препараты приносят пользу д ля—предназначаемого—пациентам или р елевантного—вида—животным е го, однако в качестве перекрестной контаминации они		Учтено частично , переформулировано.

	являются риском для пациента или <u>релевантного вида-животного</u> . В оригинале: « <i>target animal</i> », т. е. целевое животное, речь не о виде животного, а о конкретных особях		
П.4	Инструменты научного подхода к идентификации рисков при производстве лекарственных <u>средств</u> — <u>препаратов</u> с использованием общих производственных <u>механизмов</u>, представленного в <u>данном</u> <u>настоящем</u> руководстве, разработаны в соответствии с главами 3 и 5 Правил надлежащей производственной практики Упоминание указанных глав еще раз доказывает, что речь о лекарственных препаратах, а не ДВ/АФС предельной <u>допустимой</u> — <u>концентрации</u> <u>экспозиции</u>		Отклонено. В главах 3 и 5 Правил надлежащей производственной практики речь идет о лекарственных средствах. Использован термин «общих производственных (технологических) линий», в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77. Учтено.
	и основаны на использовании фармакологических и токсикологических данных – критериев оценки: допустимая ежедневная экспозиция (PDE), порог токсикологической угрозы (TTC), приемлемый <u>ежедневный</u> <u>воздействий</u> — <u>экспозиции</u> (ADE), Целесообразно указать «ежедневной», поскольку она лучше отражает смысл показатели, ибо он рассчитывается на основании влияния на здоровье при хронической экспозиции (<i>acceptable daily exposure</i>)		Учтено.

	Целесообразно гармонизировать с остальными терминами, поскольку OEL – occupational exposure limit на рабочем месте (OEL) для анализа рисков и контроля воздействий <u>экспозиции</u> продуктов перекрестной контаминации на <u>для</u> человека.		Учтено.
П.7	В фармацевтической промышленности широко используются очистка, как мера, способствующая снижению рисков контаминации, и допустимые для переноса пределы (нормы) в исследованиях валидации очистки.		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования
П.8	Целью настоящего <u>руководства</u> является представление рекомендуемого подхода к анализу и оценке фармакологических и токсикологических данных отдельных.... допускается в соответствующих случаях использовать общие принципы, изложенные в настоящем <u>руководстве</u> , с целью получения порогового значения для идентификации рисков.		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования.
П.9	 отклонение от основного подхода, описанного в настоящем <u>руководстве</u> .		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования
П.10	Область применения настоящего <u>руководства</u> состоит в		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования
П.11	Для целей настоящего <u>руководства</u>		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования

	«порог токсикологической угрозы» (Threshold of Toxicological Concept, TTC) – генотоксический уровень <u>воздействия</u> <u>экспозиции</u> примеси, который приводит к теоретическому канцерогенному риску, равному 1 дополнительному случаю рака у 100 000 пациентов при пожизненной экспозиции		Учтено.
Раздел IV название	Определение <u>основанных на здоровье</u> пределов <u>воздействия-экспозиции на здоровье</u> (health based exposure limits) <i>Предлагается использовать согласованно формулировку «экспозиция» и отразить в названии термина то, что пределы основываются на здоровье (или на влиянии на здоровье).</i>		Отклонено. Название раздела согласовано с названием документа.
П.12	Процедура, описанная в настоящем <u>руководстве</u> , для определения <u>основанных на здоровье</u> пределов допустимых <u>воздействия экспозиций на здоровье</u> по <u>остаточным</u> количествам действующего вещества основывается на методе....		Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему тексту документа.
	F5 – переменный коэффициент, применяющийся, если доза, не вызывающая <u>оказывающая эффект</u> , не установлена.		Учтено.
П.13	Для установления <u>основанных на здоровье</u> допустимых пределов <u>воздействия на здоровье-экспозиции</u> , которые разработаны для ветеринарных лекарственных препаратов...		Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему

			тексту документа.
П.14	Следовательно, практичным подходом является определение PDE на основании данных об <u>воздействии на экспозиции у человека</u> . В оригинале речь просто об экспозиции, здоровье не упоминается здоровье человека .		Учено.
	Тогда допустимая степень контаминации рассчитывается на основании PDE для человека, даже если контаминируемый препарат является ветеринарным лекарственным средством <u>препаратом</u>		Отклонено. В главах 3 и 5 Правил надлежащей производственной практики речь идет о лекарственных средствах.
	В целях содействия этому PDE A необходимо рассчитывать на основе дозы в виде «мг/кг массы тела»		Учено.
П.15	В отношении <u>случае</u> лекарственных препаратов для ветеринарного применения дозы, как правило, выражаются на основании мг/кг массы тела. (		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования
П.18	При обосновании <u>аргументации</u> , основанной на научных данных , для установления		Отклонено. Не ясно, что является физическим выражением «аргументации» в составе регистрационного досье.
	<u>основанных на здоровье</u> пределов <u>воздействия на здоровье экспозиций</u> допускается использовать другие подходы.		Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему тексту документа.
П.19	доклинические фармакодинамические данные;		Учено.

	исследования токсичности с многократным дозированием; ² исследования канцерогенности; ³ исследования генотоксичности <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> ; ²		
	Если евед <u>комплекс</u> данных неполный, выявленные пробелы.... ...потребуют критической оценки с позиций их влияния на установление надежных <u>основанных на здоровье пределов допустимого воздействия на здоровье</u> <u>экспозиций</u>		Учтено.
П.26	F3 – коэффициент, равный 10, учитывающий исследования токсичности с многократным дозированием короткой продолжительности, т.е. менее 4 недель. F4 – коэффициент (1–10), который применяется в случаях тяжелой токсичности, например; негенотоксической канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности.		Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему тексту документа. Учтено с редакторской правкой.
П.27	например; при отсутствии данных о репродуктивной.....онтогенетической токсичности (подраздел 4 раздела V настоящего Руководства).		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования
П.28	Допускается руководствоваться указаниями по выбору поправочных коэффициентов F1 и F4 ₂ приведенными....		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования
П.31	Целью определения <u>основанных на здоровье пределов допустимого воздействия</u> <u>экспозиций</u>		Учтено. Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы

	на здоровье —является обеспечение безопасности человека, поэтому особое значение имеет надлежащее качество клинических данных		воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему тексту документа.
П.32	Если наиболее критический эффект, определенный для установления <u>основанных на здоровье пределов воздействия</u> на здоровьеэкспозиций на на фармакологических и (или) токсикологических эффектах....		Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему тексту документа.
П.33	лекарственный препарат, производимый на одних и тех же производственных мощностях <u>объектах</u> вслед за предыдущим,		Отклонено. Использован термин «общих производственных (технологических) линий», в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.
	мо жет быть предназначены для иного пути введения		Учтено.
П.34	Если данные о биодоступности у человека или релевантного вида животного для других путей введения отсутствуют; и ожидается, что смена пути введения может привести к повышенной системной экспозиции контаминанта (например, с перорального на ингаляционный), допускается провести консервативную экстраполяцию, исходя из 100 % биодоступности контаминанта. Например, в случае экстраполяции с перорального пути на ингаляционный, PDE, полученную на основании пероральных данных, можно скорректировать, умножая ее на следующий поправочный		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования

	коэффициент			
	Поправочный коэффициент для пересчета данных, полученных для перорального пути <u>неутяжеления</u> , на ингаляционный путь <u>неутяжеления</u> —(для которого респираторная абсорбция составляет 100%):			Учено.
П.35	Вместе с тем, предварительно заданный уровень допустимого риска для беспороговых генотоксикантов в форме порога токсикологической угрозы (ТТС), составляет 1,5 мкг/индивид/сут			Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования.
П.36	Если препарат, потенциально контаминированный остаточным действующим веществом, является ветеринарным лекарственным <u>средством</u> <u>препаратом</u> , следует			Отклонено. В главах 3 и 5 Правил надлежащей производственной практики речь идет о лекарственных средствах.
	использовать тот же ТТС, но выражать его «на кг массы тела» (<u>т.е. есть</u> . ТТС составляет 0,03 мкг/кг массы тела /день).			Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования.
	Когда контаминированная продукция предназначена для введения продуктивным животным, применяемый предел переноса должен учитывать как соображения безопасности <u>для</u> животных, так и соображения безопасности <u>для</u> потребителей. Поэтому следует продемонстрировать, исходя из наихудших сценариев <u>воздействия</u> <u>экспозиции</u> , что ни релевантный вид животного, ни потребитель не будут подвергаться <u>воздействию</u> <u>экспозиции</u> остаточных уровней действующего			Учено.

	вещества, превышающих ТТС.			
П.37	Для генотоксич ные <u>еекх</u> действующих веществ в случае достаточного количества данных об их канцерогенности следует применять оценки риска для конкретных соединений вместо ТТС			Учтено.
П.38	Для генотоксич ные <u>еекх</u> действующих веществ с достаточными доказательствами порогового механизма; безопасные <u>значения</u> уровни <u>—воздействияэкспозиции</u> могут быть установлены с использованием подхода PDE без заметного риска генотоксичности			Учтено.
Название подраздела 2	Активные <u>—Действующие</u> вещества с высокосенсибилизирующим потенциалом			Учтено.
П.39	Наблюдаемые реакции могут варьировать я от легких случаев до потенциально летальных анафилактических реакций.			Учтено.
П.40	Как указано в пункте 3.6 главы 3 Правил производственной практики, необходимо предусматривать выделенные мониторинг <u>объекты</u> для производства активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов....			Отклонено. Применен термин «помещения и оборудование» в соответствии с п.3.6. главы III Решения Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77.
П.41	Терапевтические макромолекулы и пептиды подвержены деградаци и денатурации; под воздействием экстремальных значений pH и (или) нагревания; и способны терять фармакологическую активность. Очистка биофармацевтического производственного оборудования, как правило, выполняется в			Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования

	условиях, когда поверхности оборудования подвержены воздействию экстремальных значений pH и (или) высоких температур, что будет приводить к деградации и инактивации белковых препаратов. В связи с этим может не потребоваться определение <u>основанных на здоровье пределов воздействия на здоровье</u> экспозиций		Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему тексту документа.
	с использованием PDE для <u>неинактивированного-сохраняющего</u> активности действующего вещества.		Учтено.
П.42	При наличии других потенциальных путей перекрестной контаминации; возникающие риски следует анализировать в индивидуальном порядке.		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования.
П.43	...Пробелы в научных знаниях могут также существовать в <u>отнoшении</u> — <u>случае</u> зарегистрированных лекарственных препаратов... При наличии соответствующих результатов исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности родственных соединений; допускается использовать класс-специфичный профиль для выявления опасности неиспытанного контаминанта путем применения метода аналогий.		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования. Предложение переформулировано.
П.44	...В таких случаях для установления <u>основанных на здоровье пределов воздействия</u>		Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы

	на здоровье <u>экспозиций</u> при достаточном обосновании допускается прибегнуть к альтернативному подходу, используя деление на категории определенных значений по умолчанию,....		воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему тексту документа.
П.45	если лекарственный <u>ее</u> еродетво <u>препарат</u> производится на одном оборудовании с другим лекарственным <u>еродетвом</u> препаратом , предназначенным для краткосрочных клинических исследований		Отклонено. В главах 3 и 5 Правил надлежащей производственной практики речь идет о лекарственных средствах.
П.46	По мере получения новых фармакологических и токсикологических данных; для определения <u>основанных на здоровье</u> пределов <u>воздействия на здоровье <u>экспозиции</u></u> необходимо рассчитывать....		Отклонено. Устойчивое словосочетание «пределы воздействия на здоровье» используется в названии документа и должно сохраняться по всему тексту документа.
П.47	Идентификация «критических эффектов» при установлении PDE, как описано в разделе 4 настоящего <u>руководства</u>		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования.
П.48	(дизайн исследования, описание результатов, правильность документирования и т.д.).		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования.
	собой резюме процесса оценки, согласно приложению к настоящему <u>руководству</u> .		Отклонено. Предлагаемое исправление будет проверено в рамках правового редактирования.

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Д.Д. Джусупова

«9» сентября 2019 г.