

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

Наименование проекта решения:
«О внесении изменений в Правила проведения исследований биологических лекарственных средств
Евразийского экономического союза»

Иные предложения к проекту решения ЕЭК и (или) информационно-аналитической справке (указывается структурный элемент – раздел, пункт, подпункт, абзац и др.).	Содержание направленного предложения	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)
	Проект изменений содержит отдельные нормы, имеющие рекомендательный характер, например: - риск контаминации безоболочечными неизвестными вирусами крайне высок, поэтому производителям плазмы крови рекомендуется тщательно проводить мониторинг эпидемиологической обстановки в популяции доноров (пункт 104 главы 20);	Департамент развития предпринимательской деятельности	Учтено. Слово «рекомендуется» заменено словом «необходимо»
	- использование модельного вируса для вируса гепатита А рекомендуется при проведении валидации стадий производства препаратов факторов свертывания крови (пункт 105 главы 20);		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена.

			Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	- в связи с тем, что одна серия препарата альбумина человека может быть использована в качестве вспомогательного вещества для производства несколько серий других лекарственных средств или изделий медицинского назначения в небольших количествах, рекомендуется тщательно отбирать используемую серию лекарственного препарата альбумина человека с целью ограничения отзыва больших объемов продукции с рынка (пункт 148 главы 20);		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена. Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	рекомендуется применение методов оценки специфической активности препаратов иммуноглобулинов и сывороток без использования животных (in vitro) (пункт 55 главы 21);		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена. Препараты крови и плазмы

			крови являются гетерогенной группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	если исследование «нового» вируса может быть проведено в лабораторных условиях, рекомендуется провести экспериментальные исследования для оценки соответствия ранее полученным данным (пункт 14 главы 22);		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена. Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	«серая зона», рекомендуемая производителем наборов реагентов, может быть приемлемой (пункт 18 главы 23 и пункт 19 главы 24);		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена. Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной

			группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	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 ОПкр (порог отсечения) единичной донации) (пункт 29 главы 23);		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена. Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	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 (пункт 34 главы 24).		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена. Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной группой лекарственных

			препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	Представляется, что наличие в проекте изменений вышеуказанных положений может создать 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. Таким образом, форма документа об утверждении проекта изменений (решение Совета ЕЭК) не соответствует содержанию проекта изменений, включающего указанные положения рекомендательного и описательно-оценочного характера. Принимая во внимание, что решения Коллегии ЕЭК не могут содержать положения рекомендательного характера, предлагается рассмотреть вопрос о включении в проект изменений только обязательных требований к исследованию биологических лекарственных средств, содержащих исключительно нормативные положения. В свою очередь, согласно пункту 13 Положения о Евразийской экономической комиссии, являющегося		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена. Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.

	приложением № 1 к Договору о Союзе, решения ЕЭК имеют нормативно-правовой характер, обязательны для государств – членов Союза, входят в право Союза и подлежат непосредственному применению на территориях государств – членов Союза.		
	Заголовок проекта решения Совета Комиссии после слов «средств» необходимо дополнить словом «Евразийского».	Департамент развития интеграции	Учтено.
	Исключить нумерацию из абзаца первого Изменений, так как данные Изменения состоят из одного пункта.		Учтено.
	Обращаем внимание, что в действующей редакции Правил уже предусмотрено, что «Фармакопея Евразийского экономического союза» далее по тексту Правил именуется «Фармакопея Союза» (п. 2.3.2.1 главы 1 Правил), это сокращение используется в главах 3, 10, 14, 15, 15.4, 15.9, 15.11, 16 Правил. В связи с этим предлагаем в пункте 1 главы 19 и пункте 8 главы 21 Правил слова «Фармакопеи Евразийского экономического союза, утвержденной решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее – Фармакопея Союза)», пункте 13 главы 20 Правил слова «Фармакопеи Союза Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее – Фармакопея Союза)», в пункте 2 главы 24 Правил слова «Фармакопее Евразийского экономического союза, утвержденной решением Коллегии Евразийской		Учтено.

	экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее - Фармакопоя Союза)» заменить словами «Фармакопоя Союза» в соответствующих падежах.		
	Пунктом 1 главы 19, пунктом 26 главы 20, пунктом 50 главы 21, пунктом 8 главы 23 и пунктом 8 главы 24 определено, что: «Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утверждённых Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее - Правила надлежащей производственной практики)». Учитывая, что в действующей редакции Правил уже присутствует упоминание вышеуказанного нормативного акта (пункт 6.В.1 главы 2, пункт 3 главы 3, пункты 5.2 и 6.7 главы 4, пункт 2 главы 5.1, пункты 1.2 и 3 главы 6, пункт Р.3.5 главы 14), то считаем целесообразным внести данное сокращение при первоначальном упоминании Правил надлежащей практики (в пункт 6.В.1 главы 2 действующей редакции Правил). А далее по тексту (включая содержащиеся в Изменениях главы 19-24) использовать сокращенное наименование - «Правила надлежащей производственной практики».		Учтено, с редакторской правкой. По всему тексту Правил применено сокращенное наименование «Правила производственной практики».
	Кроме того, согласно пункту 1 главы 19 и пункту 13 главы 20: «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее - Правила регистрации и экспертизы)». Вместе с тем в действующей редакции Правил (пункты 1.1 и 3.1 главы 15, пункт 3 главы		Учтено. По всему тексту Правил применено сокращенное наименование «Правила регистрации и экспертизы».

	15.1, пункт 4.4 главы 15.4, пункт 7 главы 15.8, пункт 4.3 главы 15.9, пункт 4.4 главы 15.10 и пункт 7 главы 15.11) уже содержится ссылка на Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения. В связи с этим предлагаем из пункта 1 главы 19 и пункта 13 главы 20 исключить слова «лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее - Правила регистрации и экспертизы)». Предлагаем включить информацию о решении, которым были утверждены Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, в пункт 1.1 главы 15, а далее по тексту использовать сокращенное наименование - «Правила регистрации и экспертизы».		
	В пункте 28 главы 20 присутствует ссылка на «Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87». Вместе с тем в действующей редакции Правил уже содержатся ссылки на вышеуказанный акт (пункт 4.6 главы 11, пункт 3.1 главы 15, пункт 7 главы 15.2, пункт 4.4 главы 15.4, пункт 4.3 главы 15.5, пункт 6 главы 15.6, пункт 6 главы 15.7, пункт 7 главы, 15.8). В связи с этим, предлагаем из пункта 28 главы 20 исключить слова «утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87». В случае если необходимо подчеркнуть, каким		Учтено, По всему тексту Правил применено сокращенное наименование «Правила практики фармаконадзора».

	решением данный нормативный акт был утвержден, предлагаем ссылку на утверждение данного нормативного акта указать при его первоначальном упоминании в тексте действующей редакции Правил, а далее по тексту использовать сокращение.		
	В пункте 34 главы 19 Правил слова «Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89,» необходимо заменить словами «настоящих Правил», поскольку глава 19 будет являться составной частью Правил, утвержденных решением Совета Комиссии от 03.11.2016 № 89. Аналогичное предложение в отношении пункта 15 главы 20 и пункта 5 главы 24 Правил.		Учтено.
	В пункте 14 раздела 1.3 уточнить в каких конкретно случаях требуется указывать страну-импортера в карте логистики цепи поставки плазмы крови;	Департамент конкурентной политики и политики в области государственных закупок	Учтено. Имеются ввиду все случаи наличия такой страны.
	в пункте 18 раздела 2 после слов «в раздел 2.2», пункте 19 раздела 2.1.1 после слов «в раздел 2.1.1», пунктах 20 и 21 раздела 2.1.1 после слов «в разделе 2.1.1», пункте 27 раздела 2.2.1 после слов «в раздел 2.2.1», пункте 28 раздела 2.2.2 после слов «в раздел 2.2.2» добавить слова «мастер-файла»;		Учтено.
	уточнить название раздела 2.1.3 «Критерии отбора (отвода) доноров крови (плазмы)», исходя из его содержания;		Не требует учета. Раздел состоит из одного пункта, где описано требование подтверждения критериев

			отбора (отвода) доноров крови (плазмы).
	не использовать в тексте проекта изменений в Правила (например, в пунктах 145 Главы 20, 52 Главы 21) формулировки «в некоторых случаях», «следует обязательно использовать помимо», как не рекомендованные для использования в юридико-техническом оформлении документов.		Отклонено. Не рекомендованная формулировка не означает, что данная формулировка в принципе запрещена. Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Введение норм замены формулировок по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	Редакция проекта изменений в Правила по стилю изложения представлена не в виде положений, определяющих правила поведения, а в виде методических рекомендаций, а также научно-публицистической информации (например, пункты 2-5, 7, 18-20, 147-148 Главы 20; пункт 12 Главы 22).		Отклонено. Изменения в проект документа подготовлены в соответствии с аналогичными нормативными документами Европейского Союза. Препараты крови и плазмы крови являются гетерогенной группой лекарственных препаратов, необходимых для поддержания жизни пациентов. Необоснованное ничем изменение пунктов изменений, которые взаимосвязаны с остальными

			положениями документа по формальному признаку приведет к прекращению работы службы крови по всему Союзу.
	<i>В ряде случаев произошло существенное отступление от оригинала с искажением смысла, что в одних ситуациях привело к выдвижению новых дополнительных необоснованных требований к заявителям, а в других ситуациях привело к снижению требований, что может негативно сказаться на безопасности и эффективности соответствующих групп лекарственных препаратов. Предлагается рассмотреть комментарии и предлагаемые поправки, которые призваны приблизить проекты глав к соответствующим оригиналам. Особого рассмотрения требует проект главы 22, которая основана на утратившем силу документе ЕМА. Утративший силу документ ЕМА теперь является частью другого документа — руководства по качеству лекарственных препаратов, получаемых из плазмы. Последний документ является основой главы 20. Глава 20 содержит раздел IX, который и является обновленной версией документа, на котором основана глава 22. Таким образом, предлагается исключить проект главы 22 в связи с его избыточностью и устаревшими положениями.</i>	Центр научного консультирования Ниязов Р.Р.	Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Глава 19 П.1	а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государство-члены, Союз) или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей и Правил надлежащей		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве

	производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики). <i>Предлагается дополнить: «или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей»</i>		оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.6	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.		Учтено.
Раздел II (наименование)	Ежегодно еая обновление <u>актуализация</u> мастер-файла на плазму крови <i>В рамках процедуры происходит актуализация данных МФП, а не его обновление. См. абзац ниже</i>		Учтено.
П.8	Научная документация для ежегодно гой обновления <u>актуализации</u> должна включать в себя следующую информацию:...		Учтено.
	б) перечень изменений ежегодно гой обновления <u>актуализации</u>, включающий в себя все изменения, утвержденные в течение года, а также находящиеся в процессе внесения изменения,		Учтено.
	заяв каление е <u>на</u> которые еж подается для ежегодно гой обновления <u>актуализации</u> (по форме приложения № 1 к настоящей главе)...		Учтено.
	г)... обновление <u>актуализацию</u> раздела 1.1 мастер-файла на плазму крови, с указанием списка		Учтено.

	препаратов, входящих в форму заявления она перву ю й выда че 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. Обновления – <u>Актуализации</u> этого списка не относятся к изменениям мастер-файла на плазму крови.		
	Всем держателям регистрационн ых ых удостоверени й я, которые используют новый источник плазмы крови, ...		Учтено.
	актуализацию обновление –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 <u>актуализациями обновлением</u> –(первоначальн ой ым или ежегодн ой ым <u>актуализацией</u> обновлением) информации, представленной в предыдущем мастер-файле на плазму крови;		Учтено.
П.2.2.2.	Исследование индивидуальных донаций крови (плазмы) и пулов крови (плазмы) на наличие инфекционных агентов, включая сведения об аналитических методиках и; <u>—</u> в случае пулов плазмы; <u>—</u> данные о валидации используемых методик		Учтено.
П.10	² Необходимо составить отдельные перечни на: лекарственные средства препараты, содержащие в качестве действующих веществ белки, выделенные из плазмы крови человека;		Учтено.
П.13	систему критериев отбора доноров, в том числе меры для исключения доноров, являющихся носителями вируса болезни Крейтцфельда – Якоба;		Учтено.

	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 <u>инвентарного</u> хранения и ретроспективного анализа пулов плазмы. <i>В оригинале «inventory hold», при этом приводятся определения для inventory hold и quarantine.</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	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 транспортиров ания <u>ния</u> плазмы крови.		Отклонено. В процессе правового редактирования при корректорской вычитке документа будет проведена проверка правильности применения термина
П.19	Если используются мобильные или временно оборудованные центры, в мастер-файле на плазму крови следует представить краткую информацию, о взаимосвязи с учреждениями; по забору крови.		Учтено.
П.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 <u>того</u> , что плазма получена из учреждений; по забору крови, одобренных уполномоченным органом, указывают дату проведения и результаты последней инспекции.		Учтено.
П.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		Учтено.

	выплаты.		
П.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.		Учтено.
П.23	Следует указать лабораторию, выполняющую тестирование, каждого из учреждения, осуществляющего тестирование. Если какое-либо тестирование (например, подтверждающее), проводя <u>т</u> ся в отдельных лабораториях, их следует перечислить в виде списка в соответствии с приложением № 3 к настоящей главе.		Учтено.
П.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.		Учтено.
П.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 <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей.</u>		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.26	кратко описать действующую систему прослеживаемости каждой донации от учреждения		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с

	по забору (проверке) крови; до готовых лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови и, наоборот, в обратном направлении , включая лабораторию, где было проведено тестирование;		разработчиком проекта
	Если в заготовке крови (плазмы) задействовано несколько учреждений или стран необходимо, представить информацию об используемой системе прослеживаемости в каждом из учреждений или в стране;		Отклонено. В процессе правового редактирования документа будет проведена проверка при корректорской вычитке документа.
	представить информацию о том, как обеспечивается прослеживаемость, если учреждения по забору (проверке) крови закрыты; <u>(на постоянной основе)</u> и (или) <u>на время</u> ; и (или) перестали поставлять плазму крови. Если учреждение по забору (проверке) крови, не функционирует <u>работает</u> , необходимо указать, ответственного за хранение документации;...		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Раздел 2.2.1 (наименование)	Соответствие статьям Фармакопеи Союза или статьям фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u>		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.27	данные подтверждающие соответствие качества плазмы крови требованиям общих фармакопейных статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям общих фармакопейных статей фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> и соответствие требованиям, предъявляемым к конкретным лекарственным препаратам, на которые имеются		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.

	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 <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> 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 (наименование)	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		Отклонено. В процессе правового редактирования документа будет проведена проверка при корректорской вычитке документа.
П.28	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 <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> ;		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.30	При наличии отличий; необходимо описать разницу в тестировании минипулов в выбранной		Учтено.

	стратегии тестирования. Необходимо описать критерии одобрения или отбраковки индивидуальной донации (пула) и принципы проведения повторного тестирования.		
П.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.		Учтено.
П.32	В случае использования неразрешенных к применению в Союзе <u>медицинских изделий для in vitro диагностики наборов и тест-систем</u> следует представить доказательства соответствия требованиям для диагностики <i>in vitro</i> , предъявляемым к данной группе изделий медицинского назначения. <i>В оригинале: in vitro diagnostic medical devices, чему соответствует «медицинские изделия для in vitro диагностики» в ЕАЭС</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Необходимо подтвердить аналогичность чувствительности таких наборов по выявлению <u>суб</u> подтипов вирусов и вирусных маркеров в период сероконверсии, соответствующую разрешенным к применению <u>медицинским изделиям для in vitro диагностики</u> диагностическим наборам и тест-системам .		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.33	В случае использования для тестирования метода амплификации нуклеиновых кислот минипулов индивидуальных донаций диагностических наборов и тест-систем , не разрешенных к применению в Союзе, необходимо кратко описать выбранные аналитические методики (собственные наборы фирмы или коммерческие наборы), а также		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	представить резюме отчетов о валидации, в которое должны быть включены данные о специфичности, пределе обнаружения и робастности<u>устойчивости</u>. 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. <i>Тест-системы определяются в GLP по-другому. Здесь идет речь о медицинских изделиях для in vitro диагностики, а не тест-системах</i> <i>См. руководство по валидации аналитических методик</i>		
П.34	описание каждой используемой аналитической методики и соответствующие отчеты о валидации, в том числе в соответствии с требованиями глав 23 и 24 <u>настоящих</u> Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89;		Учтено.
П.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 <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u>.		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	... Если перечень лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови, приведенный в		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право

	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) то, 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 <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей.</u>		Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.37	В случае если стерильные контейнеры не зарегистрированы в Союзе, необходимо представить обоснование их эквивалентности принятым стандартам.		Учтено.
	Информация о контейнерах, не зарегистрированных в Союзе, должна включать в себя следующую подробную информацию о: елюбых полимерных и адгезивных веществах, входящих в состав контейнера для крови, которые могут высвободиться внутрь контейнера, с представлением доказательства отсутствия риска причинения вреда; ебиспользуемых процедурах стерилизации и их валидации; - доказательстве отсутствия или подтверждения наличия в следовых количествах токсических веществ;		Учтено.
	есоответствии состава и качества используемых растворов антикоагулянтов требованиям Фармакопеи		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право

	Союза, а при отсутствии в ней – о соответствии требованиям фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> ;		Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	—данных, полученных в режиме реального наблюдения, подтверждающих стабильность плазмы при хранении в выбранных контейнерах.		Учтено.
Раздел 2.2.4 (наименование)	Условия хранения и транспортировк<u>и</u>ания плазмы		Отклонено. В процессе правового редактирования при корректорской вычитке документа будет проведена проверка правильности применения термина
П.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 фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> к условиям замораживания и хранения,		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.40	подтверждение соответствия требованиям Фармакопеи Союза к условиям хранения плазмы крови, а при отсутствии в ней – соответствия требованиям фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> ;		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	краткое описание системы, используемой для обеспечения соответствия условиям транспортировк <u>и</u> ания (время, температура), соответствия Правилам надлежащей		Отклонено. В процессе правового редактирования при корректорской вычитке документа будет проведена

	производственной практики. Необходимо представить данные валидационных исследований или валидации условий транспортировки.		проверка правильности применения термина
Раздел 2.2.5 (наименование)	Процедура карантинного <u>инвентарного</u> хранения <i>В оригинале: inventory hold, а не quarantine</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.41	В разделе 2.2.5 мастер-файла на плазму крови должна быть подробно описана действующая процедура <u>инвентарного или</u> карантинного хранения плазмы крови. Выбранный срок хранения плазмы крови необходимо обосновать. Необходимо указать <u>отметить, что—применяется ли</u> процедура карантинного хранения распространяется на <u>ко</u> всейю плазм<u>е</u> крови, находящ<u>ую</u> е <u>е</u>я на хранении, или уточнить, к какой именно плазме крови она применима. <i>Оригинал: Provide details of any inventory hold and quarantine procedure</i> Целесообразно привести определения из оригинала: <i>Inventory hold: specified period of time (to be justified by the applicant), during which plasma units are held in storage allowing for the retrieval of any suspect donations before they are considered for use in plasma pools.</i> Инвентарное хранение — установленный период времени (обосновываемый заявителем), в течение которого единицы плазмы находятся на хранении, позволяющем изъятие любых подозрительных донаций до их использования с целью формирования пулов плазмы <i>Quarantine: means the physical isolation of blood components or incoming materials/reagents over a</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>variable period of time while awaiting acceptance, issuance or rejection of the blood components or incoming material/reagents.</i> <i>Карантин — физическая изоляция компонентов крови или поступающих материалов/реагентов в течение различной продолжительности времени в ожидании приемки, выпуска или отбраковки компонентов крови либо поступающих материалов/реагентов</i>		
Раздел 2.2.6	<u>Установление</u> Ххарактеристикн пула плазмы крови <i>В оригинале: characterisation</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.42	Тестирование пулов плазмы крови во всех учреждениях, осуществляющих тестирование, проводится в соответствии с рекомендованными испытаниями в мастер-файле на плазму крови.		Учтено.
Раздел 2.3 (наименование)	Система взаимодействия производителя лекарственного препарата, полученного из плазмы крови, и (или) предприятий по фракционированию с учреждениями, по забору (проверке) крови		Учтено.
П.43	<u>Предлагается добавить глоссарий, который приведен в оригинале:</u> <u>Аудит (Рекомендация Совета Европы No R (95) 15): систематизированный независимый документированный процесс получения аудиторского подтверждения и оценки его объективности с целью установления степени соблюдения аудируемых критериев (ИСО). Это инструмент проверки того, что работа действительно выполняется в соответствии с предусмотренными правилами, протоколами и процедурами (GMP).</u> <u>Программа аудита (Рекомендация Совета Европы No R (95) 15): систематизированная и независимая</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

проверка с целью установления соответствия деятельности в области качества и связанных с ней результатов плановым показателям и эффективности реализации указанных показателей и их соответствия для достижения целей.

Учреждение по забору (проверке) крови (Директива 2002/98/ЕС): любая организация или образование, отвечающее за какой-либо аспект сбора и испытания крови или компонентов крови человека, независимо от цели их применения, а также их обработку, хранение и реализацию, если они предназначены для переливания. Понятие не включает больничные банки крови.

Центр: площадка или помещение для сбора, в котором осуществляется сбор крови или плазмы (с возможной обработкой и хранением). Понятие «центр» также применимо к испытательной площадке.

Инвентарное хранение: установленный период времени (обосновываемый заявителем), в течение которого единицы плазмы находятся на хранении, позволяющем изъятие любых подозрительных донаций до их использования с целью формирования пулов плазмы.

Ретроспективный анализ: в случае невыпуска единицы плазма по любой из нижеперечисленных причин ретроспективный анализ должен состоять из обратного отслеживания и дополнительного испытания предыдущих донаций в течение по меньшей мере шести месяцев до последней отрицательной донации. Соблюдаемые процедуры надлежит документировать в стандартной операционной процедуре.

•обнаружено, что донор не соответствовал соответствующим критериям здоровья доноров;

•последующая донация донора, ранее бывшего отрицательным по вирусным маркерам, оказалась положительной по любому из вирусных маркеров;

•обнаружено, что испытания на вирусные маркеры проводились не в соответствии с согласованными процедурами;

•у донора развилось инфекционное заболевание, вызываемое агентом, потенциально передаваемым через препараты, получаемые из плазмы (ВГВ, ВГС, ВГА и другие вирусы гепатита не-А, не-В, не-С, ВИЧ 1 и 2, а также другие агенты в свете текущих знаний);

•у донора развилась болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ или вБКЯ);

•у реципиента крови или компонента крови возникла посттрансфузионная/инфузионная инфекция, которая вызывает подозрения или прослеживается до донора.

Передвижная площадка (Директива 2005/62/ЕС): временное или подвижное место, используемое для сбора крови и компонентов крови, располагающееся за пределами, но под контролем учреждения крови.

Плазма (Директива 2004/33/ЕС): жидкая часть крови, в которой клетки находятся во взвешенном состоянии.

Плазма для фракционирования (Ph. Eur. 0853): плазма человека для фракционирования — это жидкая часть крови человека, остающаяся после отделения клеточных элементов от собранной крови в приемник, содержащий антикоагулянт, или отделенная с помощью непрерывной фильтрации или

центрифугирования; она предназначена для производства препаратов, получаемых из крови.

Пул плазмы (Ph. Eur. 0853): первый однородный пул плазмы (например, после удаления криопреципитата), испытываемый на вирусные маркеры.

Послесборные мероприятия (Рекомендация Совета Европы No R (95) 15): необходимо располагать системами, позволяющими учреждению по сбору крови/плазмы и производственным / фракционирующим учреждениям обмениваться релевантными сведениями после донации.

Помещения (Директива 2005/62/ЕС), включая передвижные площадки, надлежит адаптировать и поддерживать для соответствия выполняемой деятельности. Они должны позволять вести работу в логической последовательности с целью минимизации риска ошибок, а также позволять осуществлять эффективную очистку и обслуживание в целях минимизации риска контаминации.

Квалификационные испытания (Рекомендация Совета Европы No R (95) 15): специальный инструмент мониторинга компетентности (работы) лабораторных работников при выполнении ими возложенных на них задач. Обычно проводится в форме анализа ослепленных образцов, реализуемых внешним источником.

Карантин (Директива 2005/62/ЕС): физическая изоляция компонентов крови или поступающих материалов/реагентов в течение различной продолжительности времени в ожидании приемки, выпуска или отбраковки компонентов крови либо поступающих материалов/реагентов.

	<u>Архивирование образцов и утилизация отбракованных препаратов (Council of Europe Recommendation No R (95) 15): по возможности, образцы каждой отдельной донации необходимо хранить в течение срока, установленного национальными органами, позволяющего провести все необходимые ретроспективные испытания. В целях утилизации отбракованной крови, плазмы и промежуточных продуктов необходимо создать СОП для безопасной и эффективной утилизации крови и плазмы, а также промежуточных продуктов с их полным отслеживанием.</u> <u>Прослеживаемость (Директива 2005/61/ЕС): способность проследить отдельную единицу крови или компонентов крови, полученных из нее, от донора до их окончательного места назначения, будь то реципиент, производитель лекарственных препаратов или утилизация, и в обратном направлении.</u>		
Приложение № 1 (наименование)	Перечень изменений используется совместно с отчетом о ежегодном обновлении <u>актуализации</u> мастер-файла на плазму крови		Учтено.
Таблица (Заголовки)	Изменение (обновление <u>актуализация</u>)		Учтено.
	Представлено при ежегодной м обновлении <u>актуализации</u> (утвержден в течение года)		Учтено.
	Раздел 2.2.3 Использование дополнительных или замена контейнеров для крови с маркировкой <u>специальным знаком</u> в соответствии требованиям Союза ¹		Учтено по всему тексту таблицы. Сделана соответствующая ссылка с расшифровкой понятия «специальный знак»
	Раздел 2.2.5 Процедура карантинного <u>инвентарного</u> хранения		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с

			разработчиком проекта
	Раздел 2.2.6 Характеристики — <u>Установление характеристик</u> пула плазмы крови		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Глава 20 (наименование)	Оценка — <u>Обеспечению</u> качества лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека <i>В первом же пункте указано: 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)</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.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 <u>плазмы крови</u>). <i>Предлагается использовать понятие «препараты плазмы», поскольку это более точно характеризует суть продуктов: альбумин, иммуноглобулины и факторы свертывания. Все они являются фракциями плазмы и не содержат каких-либо форменных элементов.</i>		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.5	В 1990-ых и в начале 2000-ых годов в препаратах крови, были обнаружены безоболочечные вирусы.		Учтено.
П.8	Положения настоящей главы распространяются на: лекарственные средства <u>препараты</u> , содержащие в качестве действующих веществ белки, выделенные из плазмы крови человека; новые разрабатываемые лекарственные средства <u>препараты</u> , содержащие в качестве действующих веществ белки, полученные из плазмы		Учтено.

	крови человека; белки, выделенные из плазмы крови человека, используемые в качестве вспомогательных веществ в составе лекарственных средств<u>препаратов</u>, в том числе новых разрабатываемых; белки, выделенные из плазмы крови человека, используемые в качестве вспомогательных веществ в медицинских изделиях.		
П.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.		Учтено.
П.12	Указания настоящей главы также распространяются, если применимо, на кровь или плазму (как исходный материал) и препараты крово<u>плазмы</u>, импортируемые из третьих стран.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.13	Требования к качеству плазмы человека для фракционирования и препаратам крово<u>плазмы</u> представлены в соответствующих статьях Фармакопеи Союза Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее – Фармакопея Союза), а при отсутствии в ней – в соответствующих статьях фармакопеи государства – члена Евразийского экономического союза (далее – государства-член,		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.

	Союз) <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> , которое является референтным в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила регистрации и экспертизы).		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
Раздел II (наименование)	Оценка — <u>Обеспечение</u> качества исходного материала <i>В разделе описываются не только процедуры оценки</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.14	Отбор и тестирование исходного материала являются основными факторами обеспечения качества препаратов крово <u>плазмы</u> . Меры по снижению риска заражения инфекциями, передающимися через кровь, посредством препаратов, крово <u>плазмы</u> , включают тщательный контроль исходного материала.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.14	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 проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 (далее – Правила).		Учтено.

П.15	Качество плазмы должно соответствовать требованиям соответствующей статьи Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – требованиям соответствующих статей фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u>.		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.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 к^рови<u>плазмы</u>. Мастер-файл на плазму крови и документацию о плазме в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата к^рови—плазмы необходимо ежегодно обновлять и представлять в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена. В регистрационном досье препарата к^рови—плазмы необходимо обосновать использование нескольких мастер-файлов на плазму крови.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.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 <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u>. Алгоритм тестирования доноров эритроцитов, используемых в качестве антигена для иммунизации доноров с целью получения плазмы, содержащей антирезус Rh₀(D)		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.

	антитела, схемы иммунизации, используемые для получения плазмы, содержащей специфические антитела, необходимо представить в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата <u>кровиплазмы</u> .		
П.18	Кровь доноров является источником получения плазмы человека для фракционирования, используемой для производства препаратов <u>кровиплазмы</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	Однако, не все возбудители инфекций, которые могут присутствовать в донорской крови, представляют потенциальную опасность контаминации препаратов, получаемых из нее.		Учтено.
П.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 Крейтцфельда – Якоба)		Учтено.
П.20	Необходимо контролировать сохранность целостности и биологической активности препаратов иммуноглобулинов и факторов свертывания в ходе производственного процесса препаратов <u>кровиплазмы</u> , с целью недопущения появления тромбогенных и иммуногенных веществ.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.

П.21	Отбор доноров и тестирование индивидуальных донаций и пулов плазмы крови человека являются важными мерами по обеспечению вирусной безопасности препаратов; к <u>р</u> о <u>в</u> и <u>п</u> л<u>а</u><u>з</u><u>м</u><u>ы</u>.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	Дополнительные требования представлены в мастер-файле на плазму крови в главе 19 <u>настоящих</u> Правил.		Учтено.
П.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 <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> .		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.23	Проведение дополнительного тестирования и разработка отдельных спецификаций необходимы для пулов плазмы, используемых при производстве определенных препаратов к <u>р</u> о <u>в</u> и <u>п</u> л<u>а</u><u>з</u><u>м</u><u>ы</u> (например, вирусиноактивной плазмы и препаратов антирезусного иммуноглобулина и др.).		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	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		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки

	фармакопейных статей на антирезусный иммуноглобулин Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей.</u>		гармонизированных статей.
	Информация о валидации всех методов <u>тестирования-испытаний</u> приведена в главах 23 и 24 <u>настоящих</u> Правил.		Учтено (в части настоящих Правил)
	Известны случаи передачи парвовируса В19 через плазму крови, обработанную растворителем-детергентом и через препараты, <u>— крови плазмы</u> (например факторы свертывания, препараты фибринового клея).		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.25	В соответствии с разделом 9 настоящей главы необходимо проводить оценку риска, позволяющую обосновать безопасность препарата <u>крови-плазмы</u> в отношении данной инфекции.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.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		Учтено.

	приложением № 14 к Правилам надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики).		
	Необходимо регистрировать наименование и номер серии препарата крови <u>плазмы</u> 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. <i>Если не исправить на «препарат плазмы», может возникнуть путаница с препаратом цельной крови, который готовят единицы донорской крови. По этой причине целесообразнее использовать понятие «препарат плазмы» или использовать полное название «лекарственный препарат, получаемый из плазмы», как он называется в Правилах регистрации и экспертизы Союза.</i>		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.27	Данные, подтверждающие наличие прослеживаемости, необходимо хранить в течение минимум <u>по меньшей</u> 30 лет от даты получения индивидуальной донации плазмы крови донора, если иное <u>более длительный срок</u> не установлено требованиями Правил надлежащей производственной практики или законодательством государств-членов.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	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 средства<u>препарата</u>, а также уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов были проинформированы о возможных рисках для безопасности, требующих принятия мер в отношении данного препарата.		Учтено.
Раздел 4 (наименование)	Меры, принимаемые на основе информации о рисках для безопасности, и <u>ретроспективного анализа ретроспективные исследования</u> <i>В предыдущей главе оригинальный термин “look back procedures” называется процедурами ретроспективного анализа, что является более корректным, чем ретроспективные исследования.</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.28	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).		Учтено.
	Стандартные операционные процедуры должны утверждаться учреждением по забору (проверке) крови, держателем мастер-файла на плазму крови (при наличии) и производителем (производителями) препаратов,— крови <u>плазмы</u>, 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		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.

	уведомить об этом уполномоченный-орган (экспертную организацию) государства-члена.		
П.29	а) выявлении донора, состояние здоровья, которого не соответствовало установленным требованиям для обеспечения безопасности и (или) качества плазмы крови;		Учтено.
	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.		Учтено.
	г) выявлении у донора симптомов инфекционного заболевания, вызываемого возбудителем, который потенциально может передаваться через препараты крови-плазмы (вирусы гепатита А, В, С, другие вирусы гепатита,		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	д) выявлении случая развития у реципиента после трансфузии крови или лабильного компонента крови, инфекционного заболевания, установленной причиной которого является инфекция, переданная через кровь донора.		Учтено.
	<u>е) донация вовлечена в процедуры ретроспективного анализа, инициированные учреждением по сбору крови в случае 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.</u> <i>Правка в соответствии с оригиналом: A donation is involved in look-back procedures initiated by the</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>blood establishment in case of b, d, or e</i>		
П.30	<u>Процедура Р</u>ретроспективно<u>го</u>е <u>ис</u>следование <u>ана</u>лиза 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. <i>Предлагается везде далее также исправить термин</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.31	Период времени; в течение; которого следует проводить ретроспективное исследование, должен быть равен; как минимум; максимальному «периоду серологического окна», зависящему от метода тестирования.		Учтено.
П.31	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.		Учтено.
	общая информация <u>обо</u> всех образцах, охватываемых ретроспективным исследованием, которые могут входить в состав определенной серии препарата <u>к</u>рови<u>плазмы</u>; <u>г</u>рунна<u>я</u> природа препарата <u>к</u>рови<u>плазмы</u>; метод производства препарата <u>к</u>рови<u>плазмы</u>; возможность инактивации (удаления) вируса в процессе производства препарата <u>к</u>рови<u>плазмы</u>;		Учтено. Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам. Замечание в отношении

			понятия «группа препарата» прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	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 <u>плазмы</u> 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 <u>плазмы</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.32	Если установлено, что образец донорской плазмы, который вошел в производственный пул плазмы крови, был заражен ВИЧ, вирусами гепатита А, В, С или вирусом <u>вариантной</u> болезнью <u>Крейтцфельда – Якоба</u> , 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 <u>плазмы</u> или необходимости изъятия серии препарата крови <u>плазмы</u> 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 Крейтцфельда-Якоба или вирусе		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам. Замечание в отношении понятия «или вирус болезни Крейтцфельда-Якоба» прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<u>вариантная</u> болезньн Крейтцфельдта-Якоба. <i>В оригинале: vCJD — variant Creutzfeldt-Jakob Disease, т. е. речь о вариантной форме, а не о «вирусе». Предлагается исправить везде</i>		
П.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) инаktivация данных посторонних агентов, и это должно быть валидировано»		Учтено.
П.36	<u>Поэтому, в связи с этим</u> наряду с проведением процедур валидации включенных стадий необходимо обязательно представлять доказательства сохранности биологической активности выделяемой фракции плазмы крови.		Учтено.
П.37	Объединение индивидуальных донаций плазмы крови доноров в пулы плазмы – первый этап производства препаратов <u>кровоплазмы</u>. Образцы каждого пула плазмы крови должны храниться, как минимум, в течение года после окончания срока годности готового препарата <u>крово—плазмы</u> с наибольшим сроком годности.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.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		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве

	государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> и указаниями главы 19 Правил.		оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.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 <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> .		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.40	Фракции плазмы крови, выделяемые на разных стадиях фракционирования – промежуточные фракции плазмы или промежуточные продукты, из которых после определенных технологических этапов производства получают нерае фасованный продукт или готовый препарат <u>крово</u> плазмы.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.41	Промежуточные продукты, получаемые на стадиях производства факторов свертывания, альбумина, иммуноглобулинов, например, криопреципитат, фракции I, II, III, IV, V ₂ могут быть выделены и храниться непосредственно производителем или могут быть получены по программе фракционирования по контракту с другим производителем.		Учтено.
П.42	В мастер-файле на плазму крови или в разделе 3.2.S регистрационного досье препарата <u>крово</u> плазмы необходимо представить сведения об алгоритме пулирования и тестирования пулов плазмы в соответствии с главой 19 Правил.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к

			логическим неувязкам.
П.44	Держатель регистрационного удостоверения или заявитель несет её <u>окончательную</u> ответственность за качество и безопасность лекарственных средств <u>препаратов</u> , получаемых из промежуточного продукта (продуктов).		Учтено, в части лекарственных препаратов. Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.45	Промежуточный продукт может быть получен с использованием производственного процесса, отличающегося от валидированного производственного процесса, используемого производителем готовых препаратов к <u>крови</u> плазмы . В этом случае производитель, передающий промежуточный продукт для получения готовых лекарственных форм <u>препаратов</u> к <u>крови</u> плазмы должен подробно описать дополнительные этапы очистки (экстракции), производственные условия, промежуточные продукты, материалы и оборудование, и подвергнуть все технологические этапы производства процедуре <u>валидации</u> с документальным представлением доказательств безопасности каждой стадии (в том числе вирусной) и подтверждающих качество готового препарата к <u>крови</u> плазмы .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам. Учтено. Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.46	Периоды хранения промежуточных продуктов устанавливаются и обосновываются с учетом данных о стабильности. При выпуске готового препарата		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях

	<u>крѳви</u> <u>плазмы</u> , в процессе производства которого использовался находившийся на хранении промежуточный продукт, производитель готового препарата <u>крѳви</u> <u>—</u> <u>плазмы</u> должен гарантировать, что на момент выпуска препарат <u>крѳви</u> <u>—</u> <u>плазмы</u> отвечает действующим требованиям в отношении риска передачи инфекционных вирусов.		Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
Раздел 4 (наименование)	Процесс производства препаратов <u>крѳви</u> <u>плазмы</u>		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.47	Организация производства препаратов <u>крѳви</u> <u>плазмы</u> 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 <u>крѳви</u> <u>—</u> <u>плазмы</u> должен обязательно включать в себя не менее		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	<u>2—двух</u> ортогональных стадий инактивации и (или) элиминации вирусов.		Учтено.
П.48	Осуществление комплекса мер по отбору доноров и тестированию исходного материала недостаточно для достижения полной гарантии вирусной		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях

	безопасности препаратов к ровиплазмы. Необходимо оценить ва ть вклад производственного процесса в обеспечение вирусной безопасности получаемых препаратов к ровиплазмы;		Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	н у тем — при п омощи анализа его возможности инактивировать и/или элиминировать вирусы.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.54	(например, известно, что использование некоторых из перечисленных химических веществ, например, каприловой (октановой) кислоты, может вно с ит н ь вклад в обеспечение вирусной безопасности, тогда как информация о влиянии других веществ отсутствует).		Учтено.
П.56	Необходимо представить данные об использованных процедурах отстаивания — осветления и стерилизации, диа- и ультрафильтрации. <i>В оригинале clarification: это не отстаивание, а удаление крупных частиц. Методы осветления не ограничиваются отстаиванием.</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.58	Такие материалы, как уголь, бентонит и коллоидный диоксид кремния, иногда используются для очистки е уб ет анции— продукта от различных примесей, например, пигментов, липопротеинов и т. д.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.59	Выбранные процедуры инактивации (элиминации) вирусов, все параметры и условия их проведения, предпринимаемые меры внутрипроизводственного контроля, должны быть обоснованы и документированы.		Учтено.
	Следует представить доказательство е о х ран н ости целостности выделяемого белка плазмы в процессе используемого процесса производства.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

П.61	При разработке производственных процессов следует идентифицировать и контролировать критические стадии, подлежащие исследованию, особенно при разработке новых методов производства препаратов крово <u>плазмы</u> ,		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	традиционно получаемых <u>этанольным</u> фракционированием этанолом .		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Принципы фармацевтической разработки <u>биологического</u> лекарственного препарата приведены в главе 13 Правил.		Учтено.
П.62	Доказательство валидности конкретного производственного процесса, выражающаяся в стабильном получении препарата крово <u>плазмы</u> с ожидаемым профилем качества и активности, должна быть документирована и включать данные о спектре использованных аналитических методик для оценки.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	Особое внимание следует уделить представлению доказательств удаления технологических <u>производственных</u> и родственных примесей (например, химических веществ, используемых в процедурах фракционирования и (или) очистки, или возникающих в результате их применения), <i>В остальных главах настоящих Правил используется понятие «производственные примеси» в отношении process-related impurities</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	а также потенциально опасных родственных <u>контаминантов</u> , возникающих <u>естественным</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с

	<u>встречающихся образам—веществ</u> (например, антиген <u>овы</u> группы крови и активированны <u>х</u> фактор <u>овы</u> свертывания). <i>В оригинале: naturally occurring substances</i>		разработчиком проекта
П.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.		Учтено.
П.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 <u>крови—плазмы</u> при полномасштабном производстве и его соответствие установленным спецификациям.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	Для этого следует формировать серии из разного <u>нерасфасованного</u> материала.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.66	Валидация должна подтверждать, что повторная обработка не оказывает отрицательного влияния на качество препарата <u>крови—плазмы</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
Раздел IV (наименование)	<u>Оценка—Контролья</u> <i>В оригинале просто Quality Control</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	качества препаратов <u>кровиплазмы</u>		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
Подраздел 2 (наименование)	Контроль качества <u>на уровне препаратов кровипродуктов</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.69	Качество препаратов <u>крови—плазмы</u> должно соответствовать требованиям, соответствующих статей Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней –		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	требованиям соответствующих статей фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей.</u>		Отклонено (в части фармакопей). Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	Испытания по всем показателям спецификации должны быть проведены для каждой серии препарата <u>кровиплазмы</u> . Необходимо предусмотреть проведение дополнительных испытаний для всех веществ, входящих в состав препарата <u>крови—плазмы</u> или используемых в процессе производства таких		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть

	препаратов (например, количественное определение остаточного содержания в препарате <u>крови-плазмы</u> растворителей и детергентов, если они были использованы).		документа приведет к логическим неувязкам.
П.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 <u>постоянных</u> <u>преимущественных</u> результатов испытания определенных параметров действующего вещества		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	или препарата <u>крови-плазмы</u> на рутинной основе		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	может не н требоваться, их допускается не включать в спецификации.		Учтено.
	Необходимо представлять информацию об используемых внутренних стандартных образцах (номер серии, основные характеристики, инструкции по применению, особенности изготовления и др.); утвержденных процедурах их замены. Серии, используемые в качестве собственных референтных материалов, должны быть достаточно охарактеризованы, а их задуманная цель указана. Любые различия в процессе производства в сравнении с коммерческим процессом должны быть явственными. Необходимо предусмотреть процедуру		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	замены референтных материалов. <i>Как указано в оригинале.</i> <i>Предлагается заменить выделенное предложение.</i>		
П.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. <u>Вариабельность исходного материала и гетерогенность лекарственных препаратов, получаемых из плазмы, являются важными факторами при валидации аналитических методов, используемых в отношении исходных материалов, внутрипроизводственных контролей, действующих веществ и лекарственных препаратов</u> <i>В оригинале указано другое, предлагается заменить:</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Необходимо также подтвердить пригодность методов, описанных в фармакопейных статьях на препараты <u>кровиплазмы</u>, с учетом особенностей, присущих конкретному лекарственному препарату. Также необходимо проводить валидацию общих фармакопейных методик (например, иммунохимических).		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	В случае использования оригинальных методик, не описанных в Фармакопее Союза или в фармакопеях государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u>, необходимо представить		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве

	доказательство получения сопоставимых результатов тестирований, полученных с использованием		оснований для подготовки гармонизированных статей.
	нескольких серий препарата <u>крѳви</u> <u>плазмы</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	Необходимо учитывать, что статьи Фармакопеи Союза на препараты <u>крѳви</u> <u>—</u> <u>плазмы</u> (альбумин человека, иммуноглобулин человека нормальный, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения, фактор свертывания крови VIII) подвергаются периодическому пересмотру		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	с целью включения альтернативных показателей, например, определение содержания бактериальных эндотоксинов, взамен испытания пирогенности на кроликах.		Отклонено. В процессе правового редактирования документа будет проведена проверка при корректорской вычитке документа.
П.73	Держатель регистрационного удостоверения должен провести исследования стабильности промежуточных продуктов, поставляемых с другой производственной площадки для готовых препаратов <u>крѳви</u> <u>плазмы</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.77	Это повысит профиль вирусной безопасности в отношении известных вирусов и новых неизвестных		Учтено.

	вирусов-.		
П.79	В случае наличия достоверных доказательств эффективности определенного производственного этапа в инаktivации 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 инаktivации и (или) элиминации вирусов, то второй эффективный этап может быть не предусмотрен производителем.		Учтено.
П.80	Производителям необходимо непрерывно совершенствовать и разрабатывать новые методы инаktivации и (или) <u>э</u> лиминации известных и неизвестных вирусов.		Учтено.
Наименование подраздела	Влияние этапов инаktivации и (или) элиминации вируса на препарат <u>кровинплазмы</u>		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.84	В регистрационном досье следует обосновать и представить доказательства отсутствия отрицательного влияния выбранных этапов инаktivации и (или) элиминации вирусов на общий профиль качества и безопасности препарата <u>кровинплазмы</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.

	Также, е Следует <u>также</u> обратить особое		Учтено.
	внимание на обеспечение е <u>сохранности</u> 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,		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	используемых в процессе производства препарата <u>крови</u> плазмы .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П. 87	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.		Учтено.
Наименование подраздела	На <u>стерилизация</u> — Прогревание <u>в водном растворе</u> растворов препаратов <i>В оригинале: Heating in aqueous solution</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.88	На <u>Прогревание</u> растворов препаратов альбумина при температуре 60 °С в течение 10 часов в первичной упаковке – фармакопейный метод инактивации вирусов для данной группы препаратов. <u>Этот М</u> Метод на <u>стерилизации</u> широко используется для		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	инактивации вирусов и для других групп препаратов <u>крови плазмы</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.89	Следует установить верхнюю и нижнюю границу остаточной влажности на основании валидационных исследований очистки вирусов, а также изучения <u>сохранности</u> — целостности белка и содержания агрегатов.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Наименование подраздела	Обработка <u>методом</u> — «растворителем <u>или</u> (<u>детергентом</u>)» <i>В оригинале: Solvent/detergent treatment</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.92	Обработка <u>методом</u> — «растворителем <u>или</u> (<u>детергентом</u>)» <u>ом</u> не эффективна для инактивации безоболочечных вирусов.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.93	При проведении валидационных исследований <u>метода в отношении</u> обработки растворителем <u>или</u> (<u>детергентом</u>) необходимо учитывать возможное высокое содержание липидов в промежуточных фракциях плазмы, которое может оказать негативное влияние на эффективность инактивации.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.95	возможность <u>соединения</u> — <u>конъюгации</u> с антителами в препарате крови;		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Раздел VII (наименование)	<u>Факторы, рассматриваемые в случае отдельных классов продуктов</u> Оценка качества для отдельных групп препаратов крови <i>В оригинале: Points to consider for specific products classes</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

П.98	Известны случаи передачи безоболочечных вирусов, таких как гепатит А и парвовирус человека В19, при применении препаратов факторов свертывания крови		Учтено.
П.99	Поскольку такие этапы, как инаktivация с помощью прогрева, 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 нанофилтрация.		Учтено.
П. 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-меньшей мере, один из этапов производственного процесса должен быть эффективен против вируса гепатита А, для которого была продемонстрирована приемлемость процедур инаktivации. Известно, что некоторые вирусы (например, парвовирусы животных) очень устойчивы к физико-химическим методам инаktivации, и поэтому разработка эффективного этапа инаktivации и (или) элиминации этого типа вирусов может представлять сложность. Парвовирус человека В19 можно инаktivировать с помощью тщательно разработанных этапов тепловой обработки <u>прогрева</u> (например, пастеризация в подходящих условиях или обработка сухим паром при соответствующем уровне остаточной влажности).		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

П.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.		Учтено.
П.102	Фракционирование и (или) преципитация этанолом признается эффективн<u>ойм этаном-стадией</u> инактивации безоболочечных вирусов; при условии выполнения надлежащего контроля и валидации.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	В случае если фракционирование и (или) преципитация этанолом считается неэффективн<u>ойм этаном—стадией</u> инактивации безоболочечных вирусов, необходимо предусмотреть включение в производственный процесс друго<u>й</u> более эффективн<u>ой</u> <u>этанастадии</u>. При использовании только хроматографических процедур очистки следует ввести дополнительн<u>ую</u> <u>стадию(этанн)</u>, эффективн<u>ей</u> против безоболочечных вирусов.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Использование метода фильтрации (размеры пор 15-20 нм) для сокращения количества вируса в процессе производства иммуноглобулинов считается эффективн<u>ойм этаном—стадией</u> удаления многих безоболочечных вирусов.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.103	Препараты альбумина человека, которые получают стандартным способом фракционирования; с проведением <u>терминальной</u> пастеризации <u>на конечном этане</u> имеют высокий профиль вирусной		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	безопасности. Однако требуется дополнительная информация, полученная в ходе валидационных исследований, но сокращения количества вирусов в ходе процесса производства.		
Подраздел 4 наименование	Плазма крови, обработанная методом «растворителем или» (детергентом)		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.104	Плазма крови, вирусинактивированная методом «растворителем или» (детергентом) , имеет высокий профиль безопасности в отношении оболочечных вирусов, а также вируса гепатита А и парвовируса В19		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Риск контаминации другими безоболочечными вирусами, возможно присутствующими в крови доноров, считается низким, так как предполагается, что в пулах плазмы присутствуют вируснейтрализующие антитела		Учтено.
Раздел VIII (наименование)	Оценка — в валидационных исследованиях инактивации и (или) элиминации вирусов <i>В разделе рассматривается не столько оценка, сколько вопросы планирования и проведения</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.105	<u>Общие рекомендации по выбору вирусов приведены в главе 4 настоящих Правил.</u> Минимальный набор модельных вирусов для проведения валидационных исследований должен включать в себя: <i>Добавлено в соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Пп. а)	Однако в связи с тем, что поскольку некоторые герпесвирусы могут вызывать вирусемию, необходимо проводить валидационные исследования с использованием подходящего оболочечного ДНК-вируса (например, герпесвируса – возбудителя псевдобешенства (болезнь Ауески))....		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<u>Однако в некоторых особых случаях, когда эффективность новых процедур инактивации (например, УФ-иллюминации) сильно зависит от вируса из числа оболочечных вирусов и в отношении которых эффективность инактивации или удаления невозможно экстраполировать с ограниченного числа вирусных моделей, может быть запрошено использование ВГВУ.</u> <i>Предлагается добавить в соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Пп. б)	Однако данные, полученные в исследованиях с моделями вирусов, не связанных с антителами, могут не—достаточно 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.		Учтено.
	При валидации необходимо использовать модели безоболочечных вирусов с целью оценки эффективности этана-стадии для инактивации и (или) элиминации неизвестных безоболочечных вирусов;		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Пп.в)	В испытаниях—исследованиях <u>надежности—на устойчивость</u> основное внимание должно уделяться вирусам, которые наиболее сложно удалить при помощи определенного фильтра. <i>В оригинале Robustness studies</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.106	Присутствующие в препарате крови антитела могут затруднить <u>разот</u>деление вирусов и их восприимчивость к инактивации, могут осложнить разработку дизайна исследования, нейтрализуя способность к инфицированию.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	Поэтому перед проведением анализа может потребоваться выполнение процедур, разработанных специально для устранения подобного влияния, например, разбавление, диализ и т. д.		Отклонено, Приведено в соответствие с Правилами внутреннего документооборота ЕЭК
П.108	При появлении возможности для повышения вирусной безопасности в процессе производства препаратов крови—плазмы 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.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	Пока вводятся изменения, следует критически оценить все имеющиеся данные о препарате крови <u>плазмы</u> , с целью представления врачам актуальной информации о препарате крови—плазмы		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
	(например, включение информации об инфекционных агентах в инструкцию—по применению—лекарственного—ОХЛП препарата крови <u>плазмы</u>).		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Подраздел 4 (наименование)	Ре <u>Повторная</u> валидация методов снижения вирусной нагрузки		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.109	При внесении значимых изменений в процесс производства препарата крови—плазмы или его		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть

			документа приведет к логическим неувязкам.
	отдельные этапы <u>стадии</u> необходимо проводить повторные валидационные исследования.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.105	Каждый случай заражения вирусом при клиническом применении препарата крови <u>плазмы</u> должен быть проанализирован производителями и уполномоченными органами....		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Раздел IX (наименование)	Оценка риска <u>передачи</u> вирус ов <u>ой</u> безопасности <i>В оригинале: Assessing the risk for virus transmission</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.112	В настоящем разделе приведены общие указания по проведению оценки риска вирусной безопасности препаратов крови <u>плазмы</u> , которыми должны руководствоваться производители.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
	Проведение такой оценки необходимо для обоснования заявлений <u>формулировок</u> о безопасности препарата крови <u>плазмы</u> в отношении вирусов, а также любого остающегося потенциального риска, указанного в информации о препарате <u>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 ЕЭК № 85 от 3 ноября 2016 г. (далее — Требования к ОХЛП и ЛВ).</u> <i>В оригинале есть ссылка на документ, которому</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>соответствует приложение № 19, которое прошло ОРВ и находится на этапе утверждения.</i>		
	Оценка риска должна, по возможности, включать количественную оценку вероятности содержания вирусного контаминанта в определенной дозе готового препарата <u>крово-плазмы</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.113	Принцип оценки риска вирусной безопасности препарата <u>крово-плазмы</u> заключается в проведении комплексного анализа следующих факторов, влияющих на возможное количество инфекционных частиц вирусов в дозе готового препарата <u>плазмыкрово</u> :...		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
	<u>этапы-стадии</u> инаktivации и (или) элиминации вирусов;		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>способ-получениявыход</u> готового препарата, <i>В оригинале product yield. Определение выхода дано в GMP</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Необходимо также провести оценку возможности процесса производства инаktivировать и (или) элиминировать вирусы (общая способность инаktivировать и (или) элиминировать вирусы) по отношению к потенциальному количеству данного вируса, которое может содержаться в исходных материалах (возможное исходное количество вируса).		Учтено.

	Дополнительно можно оценить потенциальную вирусную контаминацию одной дозы готового препарата крово плазмы, учитывая количество исходных материалов, необходимое для производства одной дозы такого препарата.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.114	Необходимо оценить количество вирусов, возможно присутствующих в плазме крови человека, которые могут контаминировать пул плазмы, используемый для производства препаратов крово плазмы (возможное исходное количество вируса).		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.116	Следует оценить вклад таких факторов, как используемые критерии отбора и отстранения отвода доноров, порядок организации карантинного хранения, эффективность сокращения количества контаминированных образцов плазмы крови, которые могут попасть в производственный пул.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.117	В случаях, если такая информация отсутствует, ее следует искать в других источниках, например, общих эпидемиологических исследованиях или экспериментальных исследованиях донорской популяции.		Отклонено, Приведено в соответствии с Правилами внутреннего документооборота
П.119	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 обнаруженных вирусных образцов.		Отклонено. В процессе правового редактирования документа будет проведена проверка при корректорской вычитке документа.

П.120	<u>Принципы определения способности процесса производства инаktivировать /удалять вирусы и интерпретации этих данных изложены. Интерпретацию данных, полученных при проведении процедур валидации методов инаktivации и (или) элиминации вирусов, необходимо проводить комплексно с учетом оценки качества и полученных количественных данных изложены в главе 4 настоящих Правил.</u> <i>В соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Другие ограничения исследований по очистке от вирусов: правильность суммирования логарифмов снижения вирусной нагрузки на каждой <u>этапестадии</u>, пригодность использованных вирусов в валидационных исследованиях, экспериментальные ограничения измеряемого уровня инаktivации и (или) элиминации.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.121	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 крово<u>плазмы</u>.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.122	Возможное присутствие специфических антител, нейтрализующих вирусы, может повысить вирусную безопасность препаратов <u>плазмы</u>крово. Определение спектра антител, присутствующих в готовом препарате <u>плазмы</u>, крово и проведение валидации ..		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам

	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 <u>стадии</u> производства, так же как и отсутствуют данные о сохранении стабильности комплексов вирусных антигенов с антителами в ходе дальнейшей обработки.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.123	Способность производственного процесса инаktivировать 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 плазмы крови Потенциальное приемлемое количество вирусных частиц в одной дозе (одной упаковке) препарата плазмы крови следует рассматривать с учетом этих и других факторов.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
Наименование подраздела	Подсчет частиц вируса в готовом препарате плазмы крови		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.124	Объем плазмы крови, необходимый для производства одной дозы (одной упаковки) готового препарата плазмы крови необходимо определять.....		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового

			сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
	где: N – примерное количество частиц вируса в <u>одном пробирке-флаконе</u> препарата <u>плазмы крови</u>; <i>Речь о препарате во флаконе для пациента! Именно на него ведется пересчет</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	V – объем плазмы, необходимый для производства <u>одной пробирки-флакона</u> препарата крови; <i>Кровь для пробирок не производят</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	R – коэффициент сокращения количества вируса, полученный в валидационных исследованиях. <u>Пример расчетов подобного вида приведен в главе 2 настоящих Правил</u> <i>В соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.125	Количество предполагаемых частиц вируса в <u>одном пробирке-флаконе</u> препарата можно также рассматривать в аспекте имеющихся данных о минимальной инфицирующей дозе для человека и о количестве препарата <u>плазмы крови</u>, которое обычно используется для введения человеку. Любое указание дозы, достаточной для заражения человека, следует подтвердить данными о способе введения препарата <u>плазмы крови</u>.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта. Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
	Как правило, недопустимо использовать данные <u>ноб</u> инфективности <i>in-vitro</i>—, поскольку, сложно понять, отражает ли отношение между инфекционными частицами и геномами вируса, полученного в культуре клеток, <u>вирус</u>.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	происходящ ий ^{ее} <i>in vivo</i> . Более того, чувствительность культуры клеток может не отражать эффективность заражения <i>in vivo</i> .		
П.126	Необходимо проанализировать клинический опыт передачи вирусов через препарат к^рови <u>плазмы</u> , включая все сообщения о передаче вирусов через препарат <u>плазмы</u> к^рови или аналогичный лекарственный препарат		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.127	Информация о возможности передачи вирусов при введении пациентам препаратов <u>плазмы</u> к^рови серий препаратов <u>плазмы</u> к^рови .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.128	Накопленный опыт клинического применения препарата <u>плазмы</u> к^рови может		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.129	Однако отсутствие документированной передачи не является свидетельством вирусной безопасности препарата <u>плазмы</u> к^рови , так как могут возникать незарегистрированные случаи передачи вируса, или препарат <u>плазмы</u> к^рови может использоваться для лечения популяции, не восприимчивой к конкретной		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть

	инфекции.		документа приведет к логическим неувязкам
П.130	Следует провести оценку риска передачи ВИЧ, вируса гепатитов В, С, А и парвовируса В19 для всех препаратов плазмы крови при проведении процедуры регистрации, за исключением препаратов альбумина человека. <u>Она будет обосновывать формулировки в отношении вирусной безопасности и любой остаточный потенциальный риск в ОХЛП, как изложено в главе 19 Требований к ОХЛП и ЛВ.</u>		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам. Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.131	Оценка риска передачи парвовируса В19 и вируса гепатита А при применении зарегистрированных препаратов крови <u>плазмы</u> , проводится при наличии доказательств эффективности мер очистки в отношении этих вирусов.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
	В любом случае, оценку риска, связанного с ВИЧ, вирусами гепатита В и С, проводить не требуется.		Учтено.
П.132	...а при отсутствии в ней данной статьи – в соответствии с фармакопейными статьями фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации</u> методами фракционирования по Кону или по Кистлеру-Нитцшману.		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	Оценка риска будет необходима, в случае если для производства препарата альбумина использовали		Учтено.

	другие методы.		
П.132	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.		Учтено.
П.134	В таких случаях необходимо сослаться на оценку рисков, включенную в регистрационное досье препарата <u>плазмы крови</u> .		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
Раздел X (наименование)	Препараты <u>плазмы крови</u> , используемые для производства других групп лекарственных <u>средств</u> препаратов , в качестве вспомогательных веществ и в качестве вспомогательных материалов в медицинских изделиях		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
П.135	Препараты крови <u>плазмы</u> широко используются для производства других групп лекарственных		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам

	средств <u>препаратов</u> в качестве сырья <u>сырьевых материалов</u> (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).		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Также, н <u>препараты плазмы также крови</u> используются в качестве вспомогательных		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
	материалов в <u>медицинских</u> изделиях медицинского назначения 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.		Учтено.
П.136	Требования к регистрационному досье, приведенные в настоящей главе; в отношении исходных материалов, используемых при производстве и разработке препарата крови <u>плазмы</u> , мерах по организации прослеживаемости от донора		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового

	крови (плазмы) до готового препарата <u>плазмы крови</u>		сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
	в прямом и обратном направлениях, распространяется и на препараты <u>продукты, получаемые из</u> плазмы крови , используемые для производства других групп лекарственных средств , препаратов <u>используемых в качестве вспомогательных веществ для производства лекарственных средств или</u> в качестве вспомогательных материалов производных крови в составе в медицинских изделиях.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Это подразумевает заключение контракта между производителем промежуточных продуктов плазмы и производителем <u>готовых</u> лекарственных <u>препаратов</u> <u>из плазмы крови человека</u> или медицинск<u>ого</u> изделия, в котором оговорено ведение записей, <u>доступных для о</u> прослежива<u>емости</u>; в течение <u>по меньшей мере</u> 30 лет после донации. <i>Здесь речь идет не о лекарственном препарате, получаемом из плазмы, а другом ЛП, в котором продукт из плазмы (например, альбумин) может использоваться в качестве вспомогательного вещества. См. название раздела</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.137	Если препарат крови <u>плазмы</u> используется для производства других групп лекарственных средств <u>препаратов</u> 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-		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам

	членов <u>или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации</u> , как и в случае производства таких препаратов крови для применения с терапевтическими целями		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.138	Полную информацию о препарате крови, который использовали для производства других групп лекарственных средств <u>препаратов</u> или для включения в состав медицинских изделий необходимо включать в регистрационное досье таких препаратов или медицинских изделий.		Учтено.
П.139	В случае использования в производстве зарегистрированного препарата кровоплазмы , в качестве вспомогательного вещества, и наличия информации о плазме для фракционирования, содержащейся в основном досье <u>мастер-файле</u> на плазму, то <u>то</u> — полный комплект документов, подтверждающих качество этого препарата, можно не включать в регистрационное досье.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П. 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.		Учтено.
П.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		Учтено.

	препарата крови для использования в производстве.		
П.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		Учтено.
П.144	Если препарат крови используется для производства других групп лекарственных средств <u>препаратов</u> или вводится в состав медицинского изделия, необходимо синхронизировать срок его годности со сроком годности готового препарата крови или медицинского изделия для следующих целей: <i>Речь не о препарате плазмы</i>		Учтено.
	обеспечения соответствия препаратов крови <u>плазмы</u> , которые используются в качестве вспомогательных веществ в других лекарственных препаратах или в качестве вспомогательного производного крови		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам
	обеспечения соответствия показателей качества препарата крови актуальным требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии данных требований в ней – фармакопеям государств-членов		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а

	<u>или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации</u>		используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.145	Любое отклонение от указаний, описанных в пункте 144 настоящего раздела, должно быть обосновано.		Учтено.
П.146	Любое изменение требований к исходным материалам и качеству препаратов к крови—плазмы 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 средств—препаратов или использования в составе медицинского изделия.		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам. Учтено, в части лекарственных препаратов
П.147	Однако полная гарантия вирусной безопасности препаратов альбумина человека и других лекарственных средств—препаратов , получаемых из плазмы крови человека, отсутствует.		Учтено.
П.148	В связи с тем, что <u>Поскольку</u> одна серия препарата альбумина человека может быть использована в качестве вспомогательного вещества для производства несколько серий других лекарственных средств—препаратов		Учтено.
	или <u>медицинских</u> изделий медицинского назначения		Учтено.
	в небольших количествах, рекомендуется тщательно отбирать используемую серию лекарственного— препарата альбумина человека с целью ограничения отзыва больших объемов продукции с рынка.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

Глава 21 (наименование)	Указания по производству и контролю качества гетерологичных иммуноглобулинов и <u>иммуно</u>сывороток <i>Предлагается везде использовать «иммуносывороток», как в оригинальном документе, поскольку речь идет об гипериммунных сыворотках, а не просто сыворотках животных</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.1	В настоящей главе приведены правила и указания по отбору и тестированию <u>испытаниям</u> 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, <u>к</u> животным-продуцентам, антигенам, используемым для иммунизации, и мерам по обеспечению вирусной безопасности рассматриваемой группы препаратов.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Иммуноглобулины/иммуносыворотки животных получают из сывороток различных видов животных. В настоящее время к ним относятся кролики, лошади, козы и овцы. Кроме того, могут быть использованы другие виды животных, например курицы. В целом ради пациентов, у которых может иметь место непереносимость гетерологичного белка, желательно располагать альтернативными препаратами, получаемыми из сыворотки других видов животных.</u> <i>Предлагается добавить в соответствии с оригиналом (раздел 3, второй абзац)</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.2	Плазма (сыворотка) крови животных-продуцентов, иммунизированных определенным антигеном, является источником получения		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	биологического субстанции материала, используемого ой для производства препаратов гетерологичных иммуноглобулинов и иммунных сывороток (далее – препараты иммуноглобулинов и сывороток), предназначенных для терапевтического и профилактического применения человеку людьми.		
П.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.		Учтено.
П.4	иммуноглобулин (сыворотку) антилимфоцитарный;		Учтено.
П.6	Препараты антилимфоцитарного 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.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П. 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		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве

	очищенными препаратами иммуноглобулинов, качество которых должно соответствовать требованиям соответствующих статей Фармакопеи Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее – Фармакопея Союза), а при отсутствии в ней – требованиям соответствующих статей фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) <u>или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации</u> .		оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.10	Важной особенностью клинического применения препаратов иммуноглобулинов и сывороток является высокий риск побочных эффектов <u>нежелательных реакций</u> , связанных с сенсibilизацией реципиентов вспомогательными веществами, пирогенами, агрегированными молекулами и иммунными комплексами.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Технология производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна обеспечивать высокий уровень очистки от балластных веществ, а также безопасность в отношении вирусов и прионов, например, возбудителя <u>трансмиссивной</u> губчатой и <u>энцефалитопатии</u> (TSE).		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Поэтому необходимо стремиться к совершенствованию процесса производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток с целью снижения реактогенности <u>количества</u> гетерологичного белка, уменьшению количества агрегированных его молекул, повышению вирусной безопасности получаемых препаратов		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	иммуноглобулинов и сывороток и <i>В оригинале «amounts»</i>		
	разработке адекватных методов оценки <u>контроля качества.</u> <i>В оригинале “control”</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Качество иммуноглобулинов/иммуносывороток животных необходимо анализировать в индивидуальном порядке, принимая во внимание индивидуальные свойства каждого препарата, показание к применению и наличие альтернативных препаратов.</u> <i>Предлагается добавить в соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Должны применять принципы 3R (замена, сокращение и совершенствование) к производству и контрольным испытаниям лекарственных препаратов.</u> <i>В соответствии с оригиналом и другими документами ЕАЭС, включая документы, относящиеся к доклиническим исследованиям</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.11	Настоящие Указания содержат требования к препаратам иммуноглобулинов и сывороток, используемым для применения у человека <u>людьми</u> с терапевтическими целями		Отклонено. В процессе правового редактирования при корректорской вычитке документа будет проведена проверка правильности применения термина
Раздел III (наименование)	Требования—Установление характеристик к фармацевтической—разработке— препаратов иммуноглобулинов и сывороток <u>во время фармацевтической разработки</u> <i>В соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П. 13	Необходимо подтвердить, <u>что препарат обладает характеристическим профилем связывания с</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с

	антигенами неспецифическую — активность — препарата иммуноглобулина в реакции связывания антиген-антитела. Оригинал: It should be demonstrated that the product has a characteristic pattern of antigen-binding		разработчиком проекта
П.14	<u>Должны быть изучены желательные и нежелательные вторичные процессы, возникающие после связывания с антигеном-мишенью</u> Характер возможных и неожиданных реакций, индуцируемых в организме человека при связывании антител, содержащихся в препарате иммуноглобулина с антигеном в организме человека, должен быть изучен. <i>Оригинал: Desired or undesired secondary processes known to be induced after the binding with the target antigen should be investigated</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Должно быть показано, что продукт содержит установленную концентрацию иммуноглобулина G</u> Содержание в препарате иммуноглобулина неспецифических антител в требуемой концентрации должно быть подтверждено. Необходимо исследовать содержание иммуноглобулинов других классов. <i>Оригинал: It should be shown that the product consists of a defined immunoglobulin G concentration.</i> <i>Иначе непонятно, почему в следующем предложении говорится о других классах антител</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Препарат не должен содержать антитела в таком количестве, которое может снизить клиническую безопасность, перекрестно реагирующие с тканями человека, так как указанное обстоятельство может ухудшить клиническую переносимость препаратов..</u> <i>Т. е. содержание таких антител допустимо (и неизбежно), но должно быть ограничено</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

П.15	Следует определить специфическую—<u>удельную</u> активность очищенных лекарственных препаратов иммуноглобулинов. <i>Оригинал: specific activity — удельная активность, т. е. биологическая активность на единицу массы или объема</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Настоящие требования не относятся к тем препаратам, которые были зарегистрированы <u>в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы Союза</u> до утверждения данных—<u>настоящих</u> требований.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П. 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.		Учтено.
П.18	<u>Специальные требования содержатся в 413-ой серии технических докладов ВОЗ, 1969: Дополнение 2 «Требования к иммуносывороткам биологического происхождения».</u> <i>Предлагается дополнить в соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.20	Животных-продуцентов, по возможности, необходимо содержать в питомниках закрытого типа.		Учтено.
	Используемый вид животных, их происхождение и количество следует идентифицировать. Процедуры транспортиров<u>ки</u>ания и использования животных в процессе производства, в том числе карантинные мероприятия, следует документировать.		Отклонено. В процессе правового редактирования при корректорской вычитке документа будет проведена проверка правильности

			применения термина
П.21	<u>Источник, подлинность и контроль животных, взятых для формирования стада, должны быть записаны</u>Необходимо — регистрировать — особей-источников стада и контроль других животных стада. <i>В соответствии с оригиналом: Source, identity and control of animals taken to complete the herd should be recorded</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.25	Результаты мониторинга состояния здоровья животных должны быть документированы, информация о серьезных заболеваниях животных должна быть представлена в соответствующий <u>компетентный-уполномоченный</u> орган страны.		Учтено.
П.26	<u>Все реагенты биологического происхождения, используемые в производстве иммуноглобулина/иммуносыворотки, должны подвергаться контролю на предмет микробной контаминации, такой как микоплазма, грибы и бактерии</u>Микробная — контаминация — любых материалов, используемых в процессе производства лекарственных препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна быть исключена. <i>В соответствии с оригиналом: Any reagents of biological origin used in the production of the immunoglobulin/immunoserum should be monitored for microbial contaminants such as mycoplasma, fungi and bacteria</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Кроме того, бычья сыворотка и прочие биологические материалы, полученные из крупного рогатого скота, использованные в качестве сырья в процессе производства, должны удовлетворять требованиям в отношении прионной безопасности.</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>В соответствии с оригиналом: In addition, bovine sera and other bovine-derived biologicals used as supplements during the manufacturing procedure should comply with the requirements in the Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy via Human and Veterinary Medicinal Products</i>		
П.27	яды змей, скорпионов и пауков для производства сывороток антивеномов ;		Учтено.
П.28	<u>Если оправданно, должны быть известны идентификационные данные, состояние здоровья</u> При необходимости должны быть идентифицированы санитарный статус и возраст животного, от которого получен антиген <i>Оригинал: If appropriate, identification and sanitary status, age of the animal from which the antigen originates should be known</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.29	При использовании клеточных линий <u>их необходимо охарактеризовать в соответствии с применимыми требованиями, например описанными в главе 1 настоящих Правил, и подтвердить отсутствие посторонних агентов в соответствии с главой 2 настоящих Правил</u> необходимо учитывать требования нормативных документов Союза, касающихся использования клеточных субстратов для производства биотехнологических или биологических лекарственных препаратов. <i>В соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.30	Материалы, полученные от донора-человека, должны быть безопасны в отношении инфекционных агентов и соответствовать требованиям <u>статьи «Плазма человека для фракционирования» уполномоченного органа государства члена,</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<u>установленным Фармакопеей Союза для в отношении</u> доноров крови (плазмы), с документированием источника крови (плазмы), процессов ее сбора и тестирования. <i>Оригинал: according to the Ph. Eur. monograph „Human plasma for fractionation“</i>		
	<u>Необходимо документировать происхождение, время сбора и проведения испытаний.</u> Отклонения от регламентированных требований должны быть обоснованы. Используемые материалы, полученные от донора-человека, следует подвергнуть процедуре инактивации вирусов. <i>Оригинал: The origin, time of collection and testing should be specified.</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.31	<u>Животных иммунизируют антигенами в соответствии с заданной схемой, включающей регулярные бустерные инъекции</u>Иммунизацию животных-предуцентов проводят с использованием анестезии — бустерными — инъекциями — через определенные интервалы времени по установленной схеме. Допускается использование адъювантов. <i>Оригинал: The animals are immunised with antigens according to a defined scheme with booster injections at regular intervals</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Сбор сыворотки и производство иммуноглобулина/иммуносыворотки необходимо осуществлять в отдельных комнатах.</u> <i>Оригинал: The serum collection and the immunoglobulin/immunoserum production should be performed in separate rooms.</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Животных, у которых осуществляется взятие сыворотки, допускается подвергнуть анестезии.</u> <i>Оригинал: The animals from which the serum is</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>collected may be anaesthetised</i>		
	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. <i>Предлагается заменить оригинальным текстом:</i> <i>Животных необходимо тщательно обследовать, особенно на предмет признаков инфекций. Если у животного выявляются какие-либо патологические очаги, значимые для использования сыворотки в целях производства, его использовать не допускается, равно как и оставшихся животных в рассматриваемой группе, если только не очевидно, что их использование не скажется на безопасности препарата</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.32	Сбор крови и (или) получение плазмы должны производиться в помещении, изолированном от места содержания животных, в условиях асептики и антисептики В оригинале такого требования нет: это создает дополнительную необоснованную регуляторную нагрузку		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.33	Процесс производства лекарственных препаратов, получаемых из крови (плазмы) животных-продуцентов, должен быть организован в специально отведенном помещении с соблюдением требований надлежащей практики производства. <i>В оригинале отсутствует, предлагается удалить</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.34	<u>Наиболее раннюю стадию, на которой сыворотку, полученную от всех животных, объединяют, следует определить как пул сыворотки.</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>Предлагается добавить из оригинала: The earliest step at which the serum obtained from all animals is assembled should be defined as serum pool. В данном предложении определяется, что есть пул сыворотки, являющийся одной из стадий производства</i>		
П.35	Отсутствие в пуле специфических и <u>случайных</u> <u>посторонних</u> вирусов; должно быть подтверждено подходящими <i>in vitro</i> или, <i>В оригинале: adventitious, что в остальном тексте переведено как «посторонний»</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	если <u>применимо</u> <u>оправданно</u> , методами <i>in vivo</i> (на отсутствие вирусов, путем инокуляции культур клеток, способных определить широкий спектр вирусов). <i>В оригинале if appropriate: если оправданно или если целесообразно</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.36	Программа тестирования <u>на</u> <u>маркеры</u> <u>ОВ</u> вирусных инфекций должна быть составлена конкретно для процесса производства каждого лекарственного препарата.....		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.37	При использовании крови человека для абсорбции нецелевых антител и (или) иммунизации животных; следует подтвердить отсутствие вирусов <u>человека</u> : <u>по меньшей мере</u> гепатита В, С и ВИЧ <u>1/2</u> . <i>В оригинале human viruses, at least HCV, HIV 1/2 and HBV. Иначе получается занижение требований</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.38	Методы, используемые для очистки серий промежуточного продукта, их внутрипроизводственный контроль, включая допустимые пределы значений показателей, должны быть; описаны в спецификациях, обоснованы и валидированы.		Учтено.

П.39	Критерии повторной обработки любых промежуточных продуктов или готового <u>нефасованного</u> препарата должны быть четко определены, процедура возврата на стадию технологического процесса <u>повторной обработки должна быть валидирована</u> и обоснована. <i>В оригинале: bulk.</i> <i>В оригинале: reprocessing (в Решение 77, GMP — повторная обработка); упущено, что повторная обработка должна быть валидирована</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Допустимо проведение процедуры параллельной очистки нескольких промежуточных пулов плазмы (сыворотки), с указанием их количества и объема каждого из них.		Учтено.
П.40	<u>Необходимо принять все возможные меры по предотвращению агрегации. Необходимо провести испытания на остаточные примеси, образующие в ходе процедуры очистки.</u> <i>Добавлено в соответствии с оригиналом:</i> <i>All possible steps should be taken to prevent aggregation. The residues deriving from the purification procedure should be tested for.</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Методики, используемые для подтверждения чистоты белка — препаратов иммуноглобулинов <i>Речь не о белке, а о препарате в целом; в оригинале белок не упоминается</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	и сывороток, должны <u>быть оценены</u> предусматривать использование <u>помощью</u> широкого спектра аналитических методов, включая физико-химические и иммунологические. <i>Искажен смысл: в оригинале указано, что методы оценки чистоты должны быть оценены с помощью физ-хим и иммунохим. методов:</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>It is important that the techniques used to demonstrate purity be assessed using as wide a range of methods as possible, including physico-chemical and immunological techniques</i>		
	Они должны включать определение контаминации белками хозяина и, при необходимости, белками человека, а также <u>веществами/материалами</u> , используемыми в процессе очистки. <i>В соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Для подтверждения чистоты белка препаратов иммуноглобулинов и сывороток используют метод электрофореза в полиакриламидном геле или другой пригодный метод. <i>Предлагается удалить, т. к. отсутствует в оригинале. Налагает необоснованные ограничения на производителей</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.41	Уровень контаминации белками хозяина должен быть обоснован, критерии приемлемости или отклонения для <u>промышленной</u> серии готового препарата установлены <i>В соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Следует проводить испытания на уровень эндотоксинов и подтверждать отсутствие пирогенности.</u> <i>В оригинале упоминание пирогенности отсутствует, предлагается исключить как необоснованное расширение требований</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Если не предусмотрены иные меры, должны быть включены стадии, которые инактивируют или элиминируют потенциальные вирусные контаминанты (например, обработка <u>сольвентрастворителем</u> или <u>-детергентом</u> ,		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	пастеризация или подходящие методы фильтрации).		
П.42	При использовании хроматографических методов очистки, необходимо представить доказательства отсутствия ухудшения качества и безопасности препаратов иммуноглобулинов и сывороток. <i>Предлагается заменить предложение оригинальным, т. к. произошло искажение смысла: Хроматографические процедуры должны сопровождаться надлежащими мерами, обеспечивающими отсутствие негативного влияния компонентов колонки и каких-либо дополнительных потенциальных контаминантов, образующихся при их применении, на качество и безопасность готового препарата</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Должны быть в наличии данные; <u>по установлению характеристик</u> материала колонки; или материала, <u>используемого</u> для осаждения белка, включая данные об очистке, промывке, хранении и использовании этих материалов. <i>В оригинале: characterisation</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.43	Следует <u>описать—документировать</u> состав и источник всех материалов, используемых в процессе производства (компонентов питательных сред для культур—клеток, буферных растворов, других продуктов и субстанций-веществ и др.); <i>Оригинал: The composition and source of any cell-culture media, buffers, other products and substances used for production should be recorded</i> <i>other products and substances</i> <i>В оригинале предложение на этом заканчивается</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Остающиеся после процесса очистки остаточные примеси необходимо подвергнуть испытаниям и</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с

	<u>составить на них спецификации. Необходимо подтвердить стабильность промежуточных продуктов остаточное содержание веществ, используемых для очистки, стабильность всех промежуточных продуктов.</u> <i>Оригинал: Residues remaining from the purification process should be tested for and relevant specifications should be defined. The stability of intermediates should be demonstrated</i> <i>Иначе происходит искажение смысла</i>		разработчиком проекта
П.44	Процесс очистки должен быть валидирован, его постоянство должно быть подтверждено. Необходимо подтвердить воспроизводимость процесса очистки в отношении его способности удалять специфические контаминанты. <i>Предлагается исправить в соответствии с оригиналом:</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.45	<u>Необходимо следовать принципам, описанным в главе 4 настоящих Правил. Предлагается добавить в соответствии с оригиналом</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Если для иммунизации и абсорбции использовался материал донора <u>человеческого происхождения</u>, наряду с <u>видоспецифичными</u> вирусами, актуальными для животных, следует предусмотреть в валидационных исследованиях использование и вирусов, патогенных для человека.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.46	При использовании для очистки хроматографии, валидация процесса очистки должна также включать подтверждение того обоснование, что условия работы хроматографической колонки, такие как объем загрузки емкость, режим регенерация и очистки и длина продолжительность использования, а также использования любых других веществ,		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<u>например используемых с целью преципитации</u> четко соблюдены. То же относится к любым другим веществам, используемым в производстве, например, для преципитации. <i>Оригинал: The validation of the purification process should also include justification of the working conditions such as column loading capacity, column regeneration and sanitisation and length of use of the columns as well as the use of any other substances such as precipitation substances</i>		
Наименование подраздела	<u>Противомикробные Консерванты средства</u> <i>Оригинал: Antimicrobial agents</i>		Отклонено. В разделе идет речь об использовании противомикробных средств к качестве консервантов.
П.47	При производстве препаратов иммуноглобулинов и сывороток допустимо использование консервантов, однако, их присутствие не должно оказывать влияния на качество и безопасность препарата <i>Несмотря на то что согласно статье Фармакопеи Союза «Иммуносыворотки» добавление противомикробных средств возможно, в отсутствие обоснования с позиций качества и (или) безопасности включение их в производство не допускается.</i> <i>Предлагается исправить в соответствии с оригиналом</i> <i>Иначе искажение смысла</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	<u>Ни при каких обстоятельствах не допускается их использовать взамен соблюдения каких-либо аспектов Их использование не должно противоречить требованиям</u> Правилам надлежащей производственной практики Союза, что особенно актуально для лекарственных препаратов,		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	предназначенных для внутривенного введения в больших дозах. <i>Оригинал: They must never be used as a substitute for any aspect of GMP</i>		
П.48	В случае замены используемого консерванта, в связи с возможным развитием нежелательных реакций у реципиента или вследствие других причин, следует провести <u>сравнительный анализ эффективности препарата иммуноглобулинов и сывороток</u> <u>оценку пользы и риска, принимая во внимание, причинения вреда его здоровью подобное изменение предполагает новый состав, требующий проведения дополнительных исследований и дополнительные испытания</u> по подтверждению стерильности, <u>специфической удельной</u> активности, стабильности препарата и <u>их ревизии показаний к его клиническому применению клинических последствий в индивидуальном порядке.</u> <i>В соответствии с оригиналом: If replacement of preservatives is considered on the basis of side effects or for other reasons, a risk/benefit evaluation should be made, taking into consideration that such a change implies a new formulation with the need for additional studies for sterility, potency, stability and their clinical implications on a case by case basis</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Раздел V (наименование)	<u>Оценка — Обеспечение</u> качества препаратов иммуноглобулинов и сывороток		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Подраздел 1 (наименование)	<u>Обеспечение</u> <u>Оценка</u> — качества готового нераз фасованного препарата иммуноглобулинов и сывороток		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.49	Качество всех компонентов, входящих в состав готового препарата иммуноглобулинов и сывороток		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право

	до его розлива (фасовки), должно соответствовать требованиям спецификаций, составленных на основе соответствующих статей Фармакопей Союза, а при отсутствии в ней – статей фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u>. <i>Наполнение? В GMP наполнение, предлагается исправить</i>		Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	Содержание действующего вещества должно быть рассчитано исходя из концентрации белка <u>или значения — специфической удельной</u> активности. Необходимо подтвердить отсутствие в препарате иммуноглобулинов и сывороток бактерий, грибов и других микробных контаминантов.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.50	В соответствии с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 должна быть проведена оценка качества каждой серии готового препарата иммуноглобулинов и сывороток при выпуске с целью подтверждения, <u>что она согласуется по свойствам и эквивалентна последовательно производимым сериям и сериям, подтвердившим свою безопасность и эффективность в клинических исследованиях на людях его соответствия требуемым значениям, установленным при проведении оценки качества серии, прошедшей клинические испытания.</u> <i>Предлагается исправить в соответствии с оригиналом:</i> <i>The aim of the release testing of a given batch is to show that this batch is consistent with and equivalent to the successive batches produced and to batches that have</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>been shown to be safe and efficacious in clinical trials in man</i>		
П.51	Проводимые испытания должны соответствовать заявленному перечню (спецификации) и нормативному документу из регистрационного досье лекарственного препарата, и проводится для оценки качества готового препарата иммуноглобулинов и сывороток в потребительской упаковке. <u>Большинство испытаний, включенных в спецификации на выпуск, необходимо проводить, используя препарат в его конечном контейнере.</u> <i>Предлагается удалить упоминание НД, т.к. является административным документом. Указание спецификации достаточно.</i> <i>Целесообразно заменить в соответствии с оригиналом, поскольку в текущей формулировке выдвигаются более жесткие требования:</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.52	Испытания, выбранные для оценки качества каждой серии препарата иммуноглобулинов, должны включать подтверждение подлинности иммуноглобулина, входящего в состав. <u>В целях подтверждения подлинности каждой серии препарата необходимо использовать некоторые из испытаний, использованных для установления характеристик иммуноглобулина</u> <i>Необходимо исправить в соответствии с оригиналом, т.к. искажен смысл:</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	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		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	препарата иммуноглобулинов. Кроме того, исключено предложение, которое было в оригинале. Используя антисыворотки, специфичные в отношении белков плазмы каждого одомашненного вида животных, традиционно используемого для получения материалов биологического происхождения в рассматриваемой стране, необходимо подтвердить, что препарат содержит только белки вида животных, использованного для производства иммуноглобулина. Необходимо описать типичную белковую композицию и провести ее испытания <i>Целесообразно исправить в соответствии с оригиналом, поскольку искажен смысл.</i>		
П.53	Чистота белка иммуноглобулина в каждой полученной серии препарата иммуноглобулинов подлежит оценке, значения показателей должны соответствовать установленным пределам <u>спецификации</u>. <i>В оригинале говорится только о чистоте серии, а не белка. Продукт содержит не только белок.</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Готовый препарат иммуноглобулинов должен быть стерилен и апирогенен, состав белка должен быть представлен иммуноглобулином, обладающим <u>специфической удельной</u> активностью. <i>Удельная активность — количественная характеристика биологической активности на единицу массы или объема. Так переводится на русский язык понятие specific activity (по аналогии с specific heat — удельная теплоемкость, specific weight — удельный вес и т. д.)</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Содержание белка должно быть настолько низким, насколько это возможно для обеспечения его		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	специфической активности. Содержание примесей других белков крови животного, например, альбумина или добавленных стабилизаторов также должно быть проконтролировано. Необходимо установить содержание характеристических белковых примесей или стабилизаторов, например альбумина. <i>Предлагается заменить, поскольку произошло искажение смысла. Согласно оригиналу оба предложения необходимо заменить.</i> <i>(понятие «характеристический» используется в других документах Союза применительно к характеристике профиля примесей или подлинности)</i>		разработчиком проекта
Подраздел 5 (наименование)	Специфическая аАктивность <i>В соответствии с главой 6 (раздел 5. «Определения») понятие Potency переводится как «Активность».</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.54	Специфическая — Биологическую активность препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна быть подтверждена — установлена биологическими методами, позволяющими его получить информацию о функциональной активности молекулы иммуноглобулина в препарате. <i>В оригинале «biological activity» — биологическая активность; термин также определен в главе 6 (раздел 5. «Определения») .В оригинале bioassay — в единственном числе. Указание во множественном числе налагает необоснованные требования</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Например, может быть определена доза, необходимая для защиты 50 % мышей в группе, зараженной специфической установленной, обычно		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	летальной дозой яда змеи или токсина.		
П.55	Рекомендуется применение методов оценки специфической <u>биологической</u> активности препаратов иммуноглобулинов и сывороток без использования животных (<i>in vitro</i>).		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Результаты определения специфической <u>биологической</u> активности, полученные другими методами, <u>должна быть установлена корреляция с профилактическим или терапевтическим эффектом должны коррелировать с результатами, полученными при определении содержания протективных антител с использованием животных.</u> <i>Предлагается исправить в соответствии с оригиналом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Необходимо подтвердить присутствие в препарате антител в защитном (протективном) титре, способных связывать требуемый антиген. <i>Предлагается удалить, т. к. отсутствует в оригинале</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Раздел VI (наименование)	VI. Стабильность <i>Данный раздел продолжает относиться к готовому продукту, а не является самостоятельным новым разделом</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.57	Необходимо подтвердить стабильность исходного материала и препарата иммуноглобулинов и сывороток в потребительской упаковке в заявленных условиях хранения. <u>Необходимо провести исследования стабильности, чтобы получить данные, обосновывающие заявленный срок хранения либо лекарственного вещества (нефасованный материал), либо лекарственного препарата (готовый препарат, заключенный в контейнер)</u>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>Целесообразно исправить, поскольку произошло искажение смысла. Речь в оригинале не идет о стабильности исходного материала. Оригинал:</i>		
	<u>В зависимости от препарата может быть целесообразно получение данных о стабильности препарата в ходе транспортировки и хранения при повышенных температурах. Если в исследованиях стабильности обнаруживается снижение активности препарата, необходимо установить спецификацию на срок годности.</u> Необходимо дополнить следующим положением из оригинала: Необходимо дополнить следующим положением из оригинала:		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Необходимо включить целый раздел из оригинала, который почему-то не попал в текст: Спецификации и референтный материал Исследования, описанные в разделе 4, будут вносить вклад в создание спецификации на продукт, если обосновано сведениями, полученными в результате проверки последовательных серий и по результатам анализов серий в соответствии с описанным в разделе 6. В отсутствие международного референтного препарата необходимо наработать собственный референтный препарат. В его основе должна лежать подходящая серия продукта, которая подверглась клинической оценке и полностью охарактеризована с точки зрения химического состава, чистоты, активности и биологической активности. Необходимо указать критерии создания референтного препарата и критерии повторного испытания и пролонгации срока годности.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

Раздел VII (наименование)	Надежность <u>Постоянство процесса производства</u> <i>В предыдущих документах по производству, включая действующие главы настоящих Правил англоязычный термин “consistency” переводился как «постоянство», когда речь шла о процессе производства</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.58	Для подтверждения надежности <u>постоянства</u> процесса производства должны быть выпущены последовательно, по крайней мере, три серии препарата иммуноглобулинов и сывороток <i>В оригинале: Необходимо предоставить доказательство постоянства производства по меньшей мере трех последовательных полномасштабных промышленных серий. Предлагается заменить</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	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. Оно должно включать сведения о готовом нефасованном материале, готовом препарате, а также внутрипроизводственном контроле <i>В оригинале другие формулировки:</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Приложение № 1 П.3	Держатель регистрационного удостоверения препаратов иммуноглобулинов и сывороток должен <u>в плановом режиме</u> 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.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>В оригинале указано: routinely</i>		
	Список 1. <i>Предлагается привести русскоязычные эквиваленты:</i> Ротавирус кроликов Реовирус 3-го типа* Поксвирусы: Оспа кроликов (RPXV)* Вирус миксоматоза (MYXV) Вирус фибромы Шоупа Вирус геморрагической болезни кроликов (RHDV) Папилломавирусы кроликов (например, папилломавирус Шоупа) Парвовирус кроликов (LPV) Вирус вакуолизации почек кроликов Герпес диких кроликов Аденовирус Вирус энцефаломиокардита Вирус болезни Борна* Вирус Сендай* Парагрипп обезьян (SV-5)* Вирус пневмонии мышей (PVM) * Вирусы, рассматриваемые в качестве патогенных для человека		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Список 2. <i>Предлагается привести русскоязычные эквиваленты:</i> Вирусы восточного, западного и венесуэльского конского энцефалита* Вирус энцефалита Сент-Луиса (SLEV)* Вирус японского энцефалита В* Вирус везикулярного стоматита (VSV)* Герпесвирус лошадей, типы 1–4* Вирус лихорадки Западного Нила (WNV)*		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	Вирус конской кори (Хендра)* Вирус болезни Борна* Реовирус 1–3 типов* Вирус конского гриппа* Ротавирус лошадей Конские и бычьи папилломавирусы (EqPV 1–2 и BPV 1–2) Вирус инфекционной анемии лошадей (EIAV) Вирус артерита лошадей Африканская чума лошадей (Орби) Парвовирус лошадей * Вирусы, рассматриваемые в качестве патогенных для человека		
	Список 3. <i>Предлагается привести русскоязычные эквиваленты</i> Вирус ящура (FMDV)* Вирус Вессельброн* Вирус вирусного энцефаломиелита овец (LIV)* Комплекс лихорадок долины Рифт* Вирус клещевого энцефалита (TBEV)* Вирус синего языка овец (BTV)* Вирус везикулярного стоматита (VSV)* Поксвирусы: Парапоксвирус (Orf)* Вирус оспы овце* Вирус коровьей оспы* Вирус парагриппа 3-го типа (PIV-3)* Вирус болезни Борна* Реовирус 1–3 Респираторно-синцитиальный вирус Ротавирус Вирус Акабан Вирус герпеса овец 2-го типа		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	Вирус герпеса коров 1, 2, 4 типов Вирус пограничной болезни (BDV) Папилломавирус овец/коров (OPV) Вирус вирусной диареи коров (BVDV) Ретровирусы: Вирус артрита-энцефалита коз (CAEV) Вирус Висна (MVV) Вирус эпизоотического лёгочного аденоматоза (ORAV) Вирус лейкоза коров (BLV) Вирус эпизоотической геморрагической болезни Чума мелких жвачных животных (Morbillivirus) Аденовирусы Болезнь Найроби овец Вирус реки Росс * Вирусы, рассматриваемые в качестве патогенных для человека		
Глава 22	<i>Произошла досадная ошибка. Данная глава основана на устаревшем документе ЕМА СРМР/BWP/5180/03, который утратил силу. Содержание документа были включены отдельным (9-ым) разделом в Руководство ЕМА по лекарственным препаратам, получаемым из плазмы. Указанный раздел так и называется: «9. Assessing the risk for virus transmission (former guideline СРМР/BWP/5180/03)»</i> <i>Проект главы 20 настоящих Правил является переводом Руководством ЕМА по лекарственным препаратам, получаемым из плазмы. Проект главы также содержит раздел 9, в котором приводятся более новые обновленные сведения об оценке риска передачами.</i> <i>Таким образом, предлагается исключить главу 22,</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	<i>поскольку ее содержание в модернизированной форме полностью дублируется в 9-м разделе главы 20</i>		
Глава 23 п.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.		Учтено.
	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 но плазме крови.		Учтено.
П.2	Иммуноанализы для определения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) являются качественными тестами на наличие наличие HBsAg с в плазме для фракционирования (в пуле плазмы). Что-то пропущено		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.3	Используемый тест; должен быть тестом на предельное содержание антигена вируса гепатита В HBsAg в пуле плазмы.		Учтено.
	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.		Учтено.
П.7	Однако; допускается использование иных коммерческих наборов реагентов.		Учтено.
П.9	При тестировании пула плазмы крови на HBsAg; предел обнаружения должен быть выражен в МЕ/мл		Учтено.

	со ссылкой на использованный Международный стандарт;		
П.10	Наборы реагентов, предназначенные для обнаружения HBsAg в индивидуальных донациях, должны соответствовать общим техническим требованиям ЕАЭС к медицинским изделиям (СТS) и иметь маркировку специальным знаком обращения медицинских изделий на рынке Евразийского экономического союза (далее – маркировка специальным знаком). <i>Здесь сформулировано правильно, тогда как в главе 19 неправильно, поэтому сделаны соответствующие комментарии и предложения по исправлению</i>		Учтено. Сделана ссылка на решение Совета ЕЭК от 12 февраля 2016 г. № 27. В главу 19 внесены соответствующие исправления.
П.11	СТS определяют минимальные требования к диагностической и аналитической чувствительности наборов реагентов и требует подтверждения специфичности на широком спектре образцов плазмы крови.		Учтено, с редакторской правкой
П.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		Учтено.
П.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.		Учтено.

	С практической точки зрения это об 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.		Учтено.
П.19	(е Стратегия подтверждения описана в разделе 5 части III настоящей главы.) :-		Отклонено. В процессе правового редактирования документа будет проведена проверка при корректорской вычитке документа.
П.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.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	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.		Учтено.
П.28	Каждый анализ должен сопровождаться обязательным включением контрольных образцов производителя лекарственного препарата ; <u>получаемого из плазмы</u> —крови для обеспечения и подтверждения правильности работы набора реагентов в соответствии с инструкцией по применению. <i>Т. к. нет ЛП крови, есть ЛП, получаемые/полученные из плазмы</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

П.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 <u>квалифицированных</u> с использованием международных стандартных образцов).		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	В случае отсутствия международных стандартных образцов, допускается использование рабочих <u>внутренних</u> стандартных образцов. <i>In-house (как вариант — собственных)</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.31	Обязательно регулярное участие в программах внешнего контроля качества (межлабораторных сличительных испытаниях) (<i>proficiency testing</i>) с целью подтверждения профессиональной компетентности лаборатории, которое включает в себя тестирование образцов с низкой реакционной способностью для оценки аналитической чувствительности наборов. <i>Предлагается добавить в скобках []</i>		Отклонено. Не соответствует Правилам документооборота ЕЭК.
П.33	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).		Учтено.

П.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, <u>но поскольку так как</u> отрицательный результат полимеразной цепной реакции не может опровергнуть положительный серологический результат. <i>Чтобы избежать дублирования сложноподчиненного союза (см. начало предложения)</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
Глава 24	В противном случае, методика оценки качества пула плазмы должна быть валидирована в соответствии с настоящей главой, о чем должно быть сообщено при обновлении документации <u>но</u> плазме.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.9	<u>В</u> контексте испытания пула плазмы на анти-ВИЧ 1, 2 предел обнаружения должен быть выражен как конечное разведение хорошо охарактеризованного положительного образца;		Учтено.
П.11	Общие требования безопасности и эффективности медицинских изделий, требования к их маркировке и эксплуатационной документации на них, <u>определяют</u> минимальные требования к чувствительности наборов реагентов и требует, чтобы специфичность была подтверждена на широком спектре образцов плазмы крови пациентов.		Учтено.
П.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		Учтено.

	фракционирования.		
П.22	В первую очередь, качественные иммунологические анализы создают количественный сигнал, который сравнивается с ОП _{крит} (порогом отсечения), установленном на определенном этапе.		Учтено.
П.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. <i>В предыдущей главе названо по-другому; также предлагается добавить английский эквивалент — proficiency testing</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.34	Если <u>в качестве подтверждающего теста используется</u> 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 неспецифиче е нные полосы в области 24 и 40 kDa. Да Да.		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
	Однако <u>к</u> на отрицательн ому результату иммуноблота необходимо <u>относится</u> осторожностью проанализировать и данные об этом представить в мастер-файле на плазму крови. <i>Оригинал: However, a negative immunoblot result should be treated with caution.</i>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.35	Поскольку анти-ВИЧ 1, 2 может присутствовать у доноров с низким или неопределяемым содержанием нуклеиновой кислоты в плазме, технику		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта

	амплификации полимеразной цепной реакции нуклеиновых кислот <u>(полимеразную цепную реакцию)</u> 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.»		Учтено, в части запятой. Удаление кавычек не соответствует Правилам внутреннего документооборота ЕЭК.

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Д.Д. Джусупова
«05» июня 2021 г.