

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)
	<p>Проект изменений содержит отдельные нормы, имеющие рекомендательный характер, например:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>Учтено. Слово «рекомендуется» заменено словом «необходимо»</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - использование модельного вируса для вируса гепатита А рекомендуется при проведении валидации стадий производства препаратов факторов свертывания крови (пункт 105 главы 20); 		<p>Учтено. Заменено на «следует предусмотреть».</p>
	<ul style="list-style-type: none"> - в связи с тем, что одна серия препарата 		<p>Учтено. Заменено на</p>

	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);		«необходимо».
	рекомендуется применение методов оценки специфической активности препаратов иммуноглобулинов и сывороток без использования животных (in vitro) (пункт 55 главы 21);		Учтено. Заменено на «предпочтительно».
	если исследование «нового» вируса может быть проведено в лабораторных условиях, рекомендуется провести экспериментальные исследования для оценки соответствия ранее полученным данным (пункт 14 главы 22);		Учтено. Заменено на «следует».
	«серая зона», рекомендуемая производителем наборов реагентов, может быть приемлемой (пункт 18 главы 23 и пункт 19 главы 24);		Учтено. Предложение переформулировано.
	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);		Учтено. Заменено на «следует».
	если иммуноблот используется как подтверждающий тест, рекомендуется проявлять большую внимательность при формулировании критериев интерпретации, так как высоко специфичные (или ENV) полосы трудно обнаружить		Учтено. Изменено на «необходимо тщательно формулировать».

	<p>при высоких разведениях, а в некоторых пулах образцов выявляются неспецифические полосы в области 24 и 40 kDa (пункт 34 главы 24).</p>		
	<p>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.</p> <p>Таким образом, форма документа об утверждении проекта изменений (решение Совета ЕЭК) не соответствует содержанию проекта изменений, включающего указанные положения рекомендательного и описательно-оценочного характера.</p> <p>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.</p> <p>В свою очередь, согласно пункту 13 Положения о Евразийской экономической комиссии, являющегося 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.</p>		<p>Отклонено. Указанные в замечаниях выше формулировки - откорректированы.</p> <p>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.</p>

	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. Введена нумерация, в соответствии с изменениями по замечаниям Департамента развития интеграции.
	<p>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.</p> <p>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 экономической комиссии от 11 августа 2020 г. № 100 (далее - Фармакопея Союза)» заменить словами «Фармакопея Союза» в соответствующих падежах.</p>		Учтено.
	Пунктом 1 главы 19, пунктом 26 главы 20, пунктом 50 главы 21, пунктом 8 главы 23 и пунктом		Учтено, с редакторской правкой. По всему тексту Правил применено

	<p>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».</p>		<p>сокращенное наименование «Правила производственной практики».</p>
	<p>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 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</p>		<p>Учтено. По всему тексту Правил применено сокращенное наименование «Правила регистрации и экспертизы».</p>

	<p>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».</p>		
	<p>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 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.</p>		<p>Учтено, По всему тексту Правил применено сокращенное наименование «Правила практики фармаконадзора».</p>
	<p>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.</p>		<p>Учтено.</p>

	Аналогичное предложение в отношении пункта 15 главы 20 и пункта 5 главы 24 Правил.		
	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.		Учтено. Указанные пункты переформулированы.
	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).		Учтено. Пункты переформулированы.
	По всему тексту Правил привести в соответствие наименование требований к инструкции по	Департамент технического	Учтено.

	<p>медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристики лекарственного препарата для медицинского применения в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 88 (заменить «требования к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств» на «требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата»)</p>	<p>регулирующие и аккредитации</p>	
	<p>В нумерационном заголовке приложения № 1 к главе 1 Правил слово «исследования» заменить словом «исследований» (в соответствии с наименованием Правил)</p>		<p>Учтено.</p>
	<p><i>В ряде случаев произошло существенное отступление от оригинала с искажением смысла, что в одних ситуациях привело к выдвиганию 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></p>	<p>Центр научного консультирования Ниязов Р.Р.</p>	<p>Учет замечаний представлен в последующих пунктах сводной таблицы.</p>
Глава 19	<p>а при отсутствии в ней – требованиям фармакопей</p>		<p>Отклонено. Основные</p>

П.1	<p>государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государство-члены, Союз) или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей и Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила надлежащей производственной практики).</p> <p><i>Предлагается дополнить: «или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей»</i></p>		фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.6	<p>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.</p>		Учтено.
Раздел II (наименование)	<p>Ежегодное еая обновление <u>актуализация</u> мастер-файла на плазму крови</p> <p><i>В рамках процедуры происходит актуализация данных МФП, а не его обновление. См. абзац ниже</i></p>		Учтено.
П.8	<p>Научная документация для ежегодного ей обновления <u>актуализации</u> должна включать в себя следующую информацию:...</p>		Учтено.
	<p>б) перечень изменений ежегодно ей обновления <u>актуализации</u>, включающий в себя все изменения, утвержденные в течение года, а также находящиеся в процессе внесения изменения,</p>		Учтено.

	заявление е — на на которые подается для ежегодного ей обновления — актуализации (по форме приложения № 1 к настоящей главе)...		Учтено.
	г)... обновление актуализацию раздела 1.1 мастер-файла на плазму крови, с указанием списка препаратов, входящих в форму заявления она первую ей выдачу сертификата на мастер-файл на плазму крови и действующего сертификата на мастер-файл на плазму крови. Список должен быть актуализирован; с целью установления взаимосвязи между готовыми препаратами и источником плазмы для их получения. Обновления — Актуализации этого списка не относятся к изменениям мастер-файла на плазму крови.		Учтено.
	Всем держателям регистрационн ных ей удостоверени й , 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 актуализациями обновлением (первоначальн ой ым или ежегодн ой ым актуализацией 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; — в случае пулов плазмы; — данные о валидации используемых методик		Учтено.
П.10	² Необходимо составить отдельные перечни на: лекарственные средства препараты , содержащие в		Учтено.

	качестве действующих веществ белки, выделенные из плазмы крови человека;		
П.13	систему критериев отбора доноров, в том числе меры для исключения доноров, являющихся носителями вируса болезни Крейтцфельда – Якоба; скрининг донаций и; в соответствующих случаях; стратегию работы с минипулами, тестирование пулов плазмы;		Учтено, с редакторской правкой. Слова «вируса болезни Крейтцфельда – Якоба» заменены словами «вариантной болезни Крейтцфельда – Якоба»
	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>		Учтено с редакторской правкой «хранения запасов пулов плазмы».
	Необходимо представить схему (например, в виде диаграммы) проведения тестирования плазмы крови и стратегию тестирования пулов (минипулов плазмы крови) с целью подтверждения единства системы мер для обеспечения безопасности пула плазмы, принимаемых организацией в процессе сбора, тестирования, хранения и транспортирования <u>анн</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		Учтено.

	проведения и результаты последней инспекции.		
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 выплаты.		Учтено.
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); проводятся 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		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.

	государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей.</u>		
П.26	...кратко описать действующую систему прослеживаемости каждой донации от учреждения по забору (проверке) крови; до готовых лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови и, наоборот, в обратном направлении, включая лабораторию, где было проведено тестирование;		Учтено.
	...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> на время и (или) на время перестали поставлять плазму крови. Если учреждение по забору (проверке) крови, не функционирует <u>работает</u> , необходимо указать, ответственного за хранение документации;...		Учтено. Отклонено. Можно перепутать с нерабочим временем учреждения.
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 фармакопей 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 –		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве

	<p>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 частные статьи Фармакопеи Союза или фармакопей государств-членов;</p> <p>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.</p>		<p>нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.</p>
Раздел 2.2.2 (наименование)	<p>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</p>		<p>Отклонено. В процессе правового редактирования документа будет проведена проверка при корректорской вычитке документа.</p>
П.28	<p>о проводимом тестировании для скрининга содержания маркеров инфекций; согласно требованиям законодательства государств-членов в области донорства крови и Фармакопеи Союза, а при</p>		<p>Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а</p>

	отсутствии в ней – требованиям фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей;</u>		используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.30	При наличии отличий, необходимо описать разницу в тестировании минипулов в выбранной стратегии тестирования. Необходимо описать критерии одобрения или отбраковки индивидуальной донации (пула) и принципы проведения повторного тестирования.		Учтено.
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>		Учтено.
	Необходимо подтвердить аналогичность чувствительности таких наборов по выявлению <u>суб</u> типов вирусов и вирусных маркеров в период сероконверсии, соответствующую разрешенным к применению <u>медицинским изделиям для in vitro диагностики диагностическим наборам и тест-системам.</u>		Учтено.

П.33	<p>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 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.</p> <p><i>Тест-системы определяются в GLP по-другому. Здесь идет речь о медицинских изделиях для in vitro диагностики, а не тест-системах</i></p> <p><i>См. руководство по валидации аналитических методик</i></p>		<p>Отклонено. Контекст документа позволяет однозначно определить, что речь не идет о тест-системе в понимании Надлежащей лабораторной практики.</p> <p>Учтено.</p> <p>Отклонено. Контекст документа позволяет однозначно определить, что речь не идет о тест-системе в понимании Надлежащей лабораторной практики.</p>
П.34	<p>описание каждой используемой аналитической методики и соответствующие отчеты о валидации, в том числе в соответствии с требованиями глав 23 и 24 настоящих Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89;</p>		<p>Учтено.</p>
П.35	<p>Все методы амплификации нуклеиновых кислот, используемые для тестирования пулов плазмы,</p>		<p>Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право</p>

	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>		Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	... Если перечень лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови, приведенный в мастер-файле на плазму крови, включает в себя лекарственные препараты антирезусного иммуноглобулина для внутривенного или внутримышечного введения и (или) плазму крови (объединенную в пул и вирусинактивированную) т.е. , 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>		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право 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: о любых полимерных и адгезивных веществах, входящих в состав контейнера для крови, которые могут высвободиться внутрь контейнера, с представлением доказательства отсутствия риска причинения вреда;		Учтено.

	<p>об–используемых процедурах стерилизации и их валидации;</p> <p>доказательстве отсутствия или подтверждения наличия в следовых количествах токсических веществ;</p>		
	<p>е–соответствии состава и качества используемых растворов антикоагулянтов требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – о соответствии требованиям фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u>;</p>		<p>Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.</p>
	<p>е–данных, полученных в режиме реального наблюдения, подтверждающих стабильность плазмы при хранении в выбранных контейнерах.</p>		<p>Учтено.</p>
Раздел 2.2.4 (наименование)	<p>Условия хранения и транспортировк<u>и</u>ания плазмы</p>		<p>Отклонено. В процессе правового редактирования при корректорской вычитке документа будет проведена проверка правильности применения термина</p>
П.39	<p>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,</p>		<p>Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.</p>
П.40	<p>подтверждение соответствия требованиям Фармакопеи Союза к условиям хранения плазмы крови, а при отсутствии в ней – соответствия требованиям фармакопей государств-членов <u>или</u></p>		<p>Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а</p>

	основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей;		используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	краткое описание системы, используемой для обеспечения соответствия условиям транспортировки (время, температура), соответствия Правилам надлежащей производственной практики. Необходимо представить данные валидационных исследований или валидации условий транспортировки.		Отклонено. В процессе правового редактирования при корректорской вычитке документа будет проведена проверка правильности применения термина
Раздел 2.2.5 (наименование)	Процедура карантинного-инвентарного хранения <i>В оригинале: inventory hold, a ne quarantine</i>		Учтено. С редакторской правкой «хранения запасов плазмы»
П.41	В разделе 2.2.5 мастер-файла на плазму крови должна быть подробно описана действующая процедура инвентарного или 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>все</u> плазму крови, находящуюся на хранении, или уточнить, к какой именно плазме крови она применима. <i>Оригинал: Provide details of any inventory hold and quarantine procedure</i> <i>Целесообразно привести определения из оригинала:</i> <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> <i>Инвентарное хранение — установленный период</i>		Учтено. С редакторской правкой «хранения запасов плазмы»

	<p>времени (обосновываемый заявителем), в течение которого единицы плазмы находятся на хранении, позволяющем изъятие любых подозрительных донаций до их использования с целью формирования пулов плазмы</p> <p><i>Quarantine: means the physical isolation of blood components or incoming materials/reagents over a variable period of time while awaiting acceptance, issuance or rejection of the blood components or incoming material/reagents.</i></p> <p><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></p>		
Раздел 2.2.6	<p><u>Установление</u> Ххарактеристикн пула плазмы крови</p> <p><i>В оригинале: characterisation</i></p>		Учтено.
П.42	<p>Тестирование пулов плазмы крови во всех учреждениях, осуществляющих тестирование, проводится в соответствии с рекомендованными испытаниями в мастер-файле на плазму крови.</p>		Учтено.
Раздел 2.3 (наименование)	<p>Система взаимодействия производителя лекарственного препарата, полученного из плазмы крови, и (или) предприятий по фракционированию с учреждениями, по забору (проверке) крови</p>		Учтено.
П.43	<p><u><i>Предлагается добавить глоссарий, который приведен в оригинале:</i></u></p> <p><u>Аудит (Рекомендация Совета Европы No R (95) 15): систематизированный независимый</u></p>		<p>Учтено частично. Понятия, используемые в документе введены в пункт 1 Главы.</p> <p>Учтено.</p>

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).

Программа аудита (Рекомендация Совета Европы No R (95) 15): систематизированная и независимая 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.

Отклонено. Понятие не используется в тексте документа.

Учтено.

Учтено.

Учтено. С редакторской правкой на «хранение запасов плазмы». Понятия «инвентарное хранение» в русскоязычном правовом поле не имеется.

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 Крейтцфельда-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.

Учтено. Определение переформулировано с учетом норм юридической техники.

Отклонено. Понятие не используется в тексте документа.

Учтено.

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

Учтено.

Учтено.

Отклонено. Понятие не используется в тексте документа.

Отклонено. Не является определением.

Учтено. В редакции «квалификационные исследования».

	<p><u>возложенных на них задач. Обычно проводится в форме анализа ослепленных образцов, реализуемых внешним источником.</u></p> <p><u>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></p> <p><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></p> <p><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></p>		<p>Учтено. В редакции «крантинное хранение», поскольку понятие карантин не используется по тексту документа.</p> <p>Отклонено. Не является определением.</p> <p>Учтено.</p>
Приложение № 1 (наименование)	Перечень изменений используется совместно с отчетом о ежегодном обновлении <u>обновлении—актуализации</u> мастер-файла на плазму крови		Учтено.
Таблица (Заголовки)	Изменение (обновление <u>актуализация</u>)		Учтено.

	Представлено при ежегодной 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		Учтено. В редакции «хранение запасов плазмы»
	Раздел 2.2.6 Характеристики Установление характеристик пула плазмы крови		Учтено.
Глава 20 (наименование)	Оценка Обеспечению 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>		Учтено.
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:		Учтено.

	<p>лекарственные ередетвапрепараты, содержащие в качестве действующих веществ белки, выделенные из плазмы крови человека;</p> <p>новые разрабатываемые лекарственные ередетвапрепараты, содержащие в качестве действующих веществ белки, полученные из плазмы крови человека;</p> <p>белки, выделенные из плазмы крови человека, используемые в качестве вспомогательных веществ в составе лекарственных ередетвпрепаратов, в том числе новых разрабатываемых;</p> <p>белки, выделенные из плазмы крови человека, используемые в качестве вспомогательных веществ в медицинских изделиях.</p>		
П.11	<p>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.</p>		Учтено.
П.12	<p>Указания настоящей главы также распространяются, если применимо, на кровь или плазму (как исходный материал) и препараты кровоплазмы, импортируемые из третьих стран.</p>		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	<p>Требования к качеству плазмы человека для фракционирования и препаратам крово—плазмы представлены в соответствующих статьях Фармакопеи Союза Евразийского экономического</p>		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016

	<p>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, 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).</p>		<p>г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.</p> <p>Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.</p>
Раздел II (наименование)	<p><u>Оценка—Обеспечение</u> качества исходного материала</p> <p><i>В разделе описываются не только процедуры оценки</i></p>		Учтено.
П.14	<p>Отбор и тестирование исходного материала являются основными факторами обеспечения качества препаратов <u>кровинплазмы</u>. Меры по снижению риска заражения инфекциями, передающимися через кровь; посредством препаратов, <u>кровин плазмы</u>, включают тщательный контроль исходного материала.</p>		<p>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.</p>
П.14	<p>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 <u>настоящих Правил</u></p>		Учтено.

	проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 (далее – Правила).		
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 фармакопеи 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 крови плазмы . Мастер-файл на плазму крови и документацию о плазме в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата крови плазмы необходимо ежегодно обновлять и представлять в уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена. В регистрационном досье препарата крови 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</u>		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.

	<u>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 Rh ₀ (D) антитела, схемы иммунизации, используемые для получения плазмы, содержащей специфические антитела, необходимо представить в разделе 3.2.S модуля 3 регистрационного досье препарата <u>кровоплазмы</u> .		
П.18	Кровь доноров является источником получения плазмы человека для фракционирования, используемой для производства препаратов <u>кровоплазмы</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 Крейтцфельдта – Якоба)		Учтено, с редакторской правкой. Слова «вируса болезни Крейтцфельдта – Якоба» заменены словами «вариантной болезни Крейтцфельдта – Якоба»
П.20	Необходимо контролировать сохранность целостности и биологической активности препаратов иммуноглобулинов и факторов свертывания в ходе производственного процесса препаратов		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016

	крово плазмы; с целью недопущения появления тромбогенных и иммуногенных веществ.		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; крово 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.
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 фармакопей 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 крово плазмы (например, вирусинактивированной 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		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право

	<p>иммуноглобулин для внутримышечного или внутривенного введения и (или) альбумин, пулы плазмы крови, из которых их получают, должны отвечать требованиям соответствующих фармакопейных статей на антирезусный иммуноглобулин Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней – фармакопей государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей.</u></p>		<p>Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.</p>
	<p>Информация о валидации всех методов <u>тестирования-испытаний</u> приведена в главах 23 и 24 <u>настоящих</u> Правил.</p>		<p>Учтено.</p>
	<p>Известны случаи передачи парвовируса В19 через плазму крови, обработанную растворителем-детергентом и через препараты, <u>— крови плазмы</u> (например факторы свертывания, препараты фибринового клея).</p>		<p>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.</p>
П.25	<p>В соответствии с разделом 9 настоящей главы необходимо проводить оценку риска, позволяющую обосновать безопасность препарата <u>крови-плазмы</u> в отношении данной инфекции.</p>		<p>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.</p>
П.26	<p>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</p>		<p>Учтено.</p>

	<p>регистрации донора до конечного использования, заготовленной от него индивидуальной донации плазмы крови, включая утилизацию в соответствии с положениями законодательства государств-членов и приложениям № 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).</p>		
	<p>Необходимо регистрировать наименование и номер серии препарата крови-плазмы 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.</p> <p><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></p>		<p>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.</p>
П.27	<p>Данные, подтверждающие наличие прослеживаемости, необходимо хранить в течение минимум-по меньшей 30 лет от даты получения индивидуальной донации плазмы крови донора, если иное-более <u>длительный срок</u> не установлен</p>		<p>Учтено. С редакторской правкой «не менее»</p>

	требованиями Правил надлежащей производственной практики или законодательством государств-членов.		
	Эти меры необходимы для того, чтобы держатель регистрационного удостоверения препарата крови или производитель, который использует серию препарата крови для производства в качестве компонента другого лекарственного 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>		Учтено.
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 плазмы , и быть письменно согласованы всеми сторонами. Если надежность		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть

	учреждения по забору (проверке) крови или качество и безопасность плазмы крови вызывают сомнения, держатель мастер-файла на плазму крови должен уведомить об этом уполномоченный-орган (экспертную организацию) государства-члена.		документа приведет к логическим неувязкам.
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.
	е) <u>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</u>		Учтено. С редакторской правкой.

	<p><u>извлечена с карантинного хранения.</u></p> <p><i>Правка в соответствии с оригиналом: A donation is involved in look-back procedures initiated by the blood establishment in case of b, d, or e</i></p>		
П.30	<p><u>Процедура Ретроспективного</u> исследование <u>анализа</u> 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.</p> <p><i>Предлагается везде далее также исправить термин</i></p>		Учтено.
П.31	<p>Период времени, в течение, которого следует проводить ретроспективное исследование, должен быть равен, как минимум, максимальному «периоду серологического окна», зависящему от метода тестирования.</p>		Учтено.
П.31	<p>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.</p>		Учтено.
	<p>общая информация <u>обо</u> всех образцах, охватываемых ретроспективным исследованием, которые могут входить в состав определенной серии препарата <u>кровиплазмы</u>;</p> <p><u>грунна-природа</u> препарата <u>кровиплазмы</u>;</p> <p>метод производства препарата <u>кровиплазмы</u>;</p> <p>возможность инактивации (удаления) вируса в процессе производства препарата <u>кровиплазмы</u>;</p>		<p>Учтено.</p> <p>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</p>

			логическим неувязкам. Понятие «природа препарата крови/плазмы» – неясно с точки зрения его смысла, поскольку может предполагать единственный ответ «биологическая», т.к. иной природы у препаратов крови/плазмы – нет.
	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 <u>крови 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 <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.32	Если установлено, что образец донорской плазмы, который вошел в производственный пул плазмы крови, был заражен ВИЧ, вирусами гепатита А, В, С или <u>вирусом-вариантной болезнью</u> Крейтцфельда – Якоба, то информация также должна быть представлена в соответствующий уполномоченный орган (экспертную организацию) государства-члена вместе с данными об оценке рисков и заключением производителя о возможности использования инфицированного пула плазмы крови для производства препаратов <u>крови плазмы</u> или необходимости изъятия серии препарата <u>крови</u>		Учтено. По всему тексту применен термин «вариантной болезни Крейтцфельда – Якоба» Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях

	<p><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 Крейтцфельдта-Якоба или <u>вирусе</u> <u>вариантная</u> <u>болезнь</u>н Крейтцфельдта-Якоба.</p> <p><i>В оригинале: vCJD — variant Creutzfeldt-Jakob Disease, т. е. речь о вариантной форме, а не о «вирусе». Предлагается исправить везде</i></p>		Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам.
П.35	<p>Согласно подпункту «в» пункта 3.2.S.2. раздела 3 части I приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы, условия производства действующих веществ биологических препаратов приемлемы: «если присутствия потенциально патогенных посторонних агентов избежать невозможно, то материалы допускается использовать только в том случае, когда при последующей обработке будет обеспечиваться удаление и (или) инактивация данных посторонних агентов, и это должно быть валидировано»</p>		Учтено.
П.36	<p><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.</p>		Учтено.
П.37	<p>Объединение индивидуальных донаций плазмы крови доноров в пулы плазмы – первый этап производства препаратов <u>крово</u><u>плазмы</u>. Образцы каждого пула плазмы крови должны храниться, как минимум, в течение года после окончания срока годности готового препарата <u>крово</u><u>—</u><u>плазмы</u> с наибольшим сроком годности.</p>		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 государств-членов <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> и указаниями главы 19 Правил.		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве 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 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.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 крово		Отклонено. Сокращение «препараты крови»

	<u>плазмы</u> необходимо представить сведения об алгоритме пулирования и тестирования пулов плазмы в соответствии с главой 19 Правил.		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 основную <u>окончательную</u> ответственность за качество и безопасность лекарственных средств <u>препаратов</u> , получаемых из промежуточного продукта (продуктов).		Учтено.
П.45	Промежуточный продукт может быть получен с использованием производственного процесса, отличающегося от валидированного производственного процесса, используемого производителем готовых препаратов крово <u>плазмы</u> . В этом случае производитель, передающий промежуточный продукт для получения готовых лекарственных форм <u>препаратов</u> крово <u>плазмы</u> 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 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. 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 <u>крѳви-плазмы</u> ; в процессе производства которого использовался находившийся на хранении промежуточный продукт, производитель готового препарата <u>крѳви-плазмы</u> должен гарантировать, что на момент выпуска препарат <u>крѳви-плазмы</u> отвечает действующим требованиям в отношении риска передачи инфекционных 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.
Раздел 4 (наименование)	Процесс производства препаратов <u>крѳви-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-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-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 безопасности препаратов <u>кровоплазмы</u> . Необходимо <u>оценивать</u> вклад производственного процесса в обеспечение вирусной безопасности получаемых препаратов <u>кровоплазмы</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>путем—при помощи</u> анализа его возможности инактивировать и/или элиминировать вирусы.		Учтено.
П.54	(например, известно, что использование некоторых из перечисленных химических веществ, например, каприловой (октановой) кислоты, может <u>вносить</u> вклад в обеспечение вирусной безопасности, тогда как информация о влиянии других веществ отсутствует).		Учтено.
П.56	Необходимо представить данные об использованных процедурах <u>отстаивания—осветления</u> и стерилизации, диа- и ультрафильтрации. <i>В оригинале clarification: это не отстаивание, а удаление крупных частиц. Методы осветления не ограничиваются отстаиванием.</i>		Учтено.
П.58	Такие материалы, как уголь, бентонит и коллоидный диоксид кремния, иногда используются для очистки <u>субстанции—продукта</u> от различных примесей, например, пигментов, липопротеинов и т. д.		Учтено.
П.59	Выбранные процедуры инактивации (элиминации) вирусов, все параметры и условия их проведения, предпринимаемые меры внутрипроизводственного контроля, должны быть обоснованы и		Учтено.

	документированы.		
	Следует представить доказательство <u>сохранности</u> целостности выделяемого белка плазмы в процессе используемого процесса производства.		Отклонено. Переформулировано на «сохранения».
П.61	При разработке производственных процессов следует идентифицировать и контролировать критические стадии, подлежащие исследованию, особенно при разработке новых методов производства препаратов <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.
	традиционно получаемых <u>этанольным</u> фракционированием этанолом .		Учтено.
	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 <u>крово-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 <u>технологических 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</i>		Учтено.

	<i>используется понятие «производственные примеси» в отношении process-related impurities</i>		
	а также потенциально опасных <u>родственных контаминантов, возникающих естественным встречающихся образам веществ</u> (например, антигено <u>вы</u> группы крови и активированны <u>х</u> фактор <u>овы</u> свертывания). <i>В оригинале: naturally occurring substances</i>		Учтено.
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>нераз</u> фасованного материала.		Учтено.
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)	Оценка <u>Контроль</u> <i>В оригинале просто Quality Control</i>		Учтено.
	качества препаратов к <u>рови</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.
Подраздел 2 (наименование)	Контроль качества <u>на уровне</u> препаратов <u>крови</u> <u>продуктов</u>		Отклонено. В разделе далее используется понятие «препараты крови/плазмы».
П.69	Качество препаратов к <u>рови</u> <u>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>к<u>рови</u><u>плазмы</u>. Необходимо предусмотреть проведение дополнительных испытаний для всех</u>		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016

	веществ, входящих в состав препарата к^рови-плазмы или используемых в процессе производства таких препаратов (например, количественное определение остаточного содержания в препарате к^рови-плазмы сольвентов и детергентов, если они были использованы).		г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть 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 постоянных <u>преемственных</u> результатов испытание определенных параметров действующего вещества		Учтено.
	или препарата к^рови-плазмы 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		Отклонено. В части удаления текста, поскольку предлагаемая замена описывает иные аспекты указания сведений о стандартных образцах. Учтено. В части добавления текста. Проведена редакционная правка текста.

	<p>сравнении с коммерческим процессом должны быть явственными. Необходимо предусмотреть процедуру замены референтных материалов.</p> <p><i>Как указано в оригинале.</i></p> <p><i>Предлагается заменить выделенное предложение.</i></p>		
П.71	<p>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.</p> <p><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></p> <p><i>В оригинале указано другое, предлагается заменить:</i></p>		<p>Отклонено. Предлагаемая правка является вариантом редакции текста. Отсутствующие в первой редакции внутрипроизводственный контроль и вариабельность природы – введены в текст.</p>
	<p>Необходимо также подтвердить пригодность методов, описанных в фармакопейных статьях на препараты <u>кровоплазмы</u>, с учетом особенностей, присущих конкретному лекарственному препарату. Также необходимо проводить валидацию общих фармакопейных методик (например, иммунохимических).</p>		<p>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.</p>
	<p>В случае использования оригинальных методик, не описанных в Фармакопее Союза или в фармакопеех государств-членов <u>или основных</u></p>		<p>Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве</p>

	<u>фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей</u> , необходимо представить доказательство получения сопоставимых результатов тестирований, полученных с использованием		нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
	нескольких серий препарата <u>крѳви-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 Фармакопей Союза на препараты <u>крѳви—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-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 вирусов-.		Учтено.
П.79	В случае наличия достоверных доказательств эффективности определенного производственного этапа в инактивации и (или) элиминации широкого спектра вирусов; как оболочечных, так и безоболочечных, имеющих различные физико-химические свойства, а процедура очистки включает дополнительные стадии, которые также достоверно способствуют инактивации и (или) элиминации вирусов, то второй эффективный этап может быть не предусмотрен производителем.		Учтено.
П.80	Производителям необходимо непрерывно совершенствовать и разрабатывать новые методы инактивации и (или) элиминации известных и неизвестных вирусов.		Учтено.
Наименование подраздела	Влияние этапов инактивации и (или) элиминации вируса на препарат крэвиплазмы		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 инактивации и (или) элиминации вирусов на общий профиль качества и безопасности препарата крэвиплазмы .		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 <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,		Отклонено. Заменено на «сохранение»
	используемых в процессе производства препарата <u>кровоплазмы</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. 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	<u>Пастеризация — Прогревание в водном растворе растворов препаратов</u> <i>В оригинале: Heating in aqueous solution</i>		Отклонено. Процесс нагревания (прогрева) продукта при определенной температуре в течение заданного времени — называется в фармацевтической технологии — пастеризацией.

П.88	<p>НаПрогревание растворов препаратов альбумина при температуре 60 °С в течение 10 часов в первичной упаковке – фармакопейный метод инаktivации вирусов для данной группы препаратов. Этот Мметод настеризации широко используется для</p>		<p>Отклонено. Согласно словарю синонимов нагревание и прогревание – синонимы. Дополнительно вопрос будет проработан при редакционной вычитке документа.</p>
	<p>инаktivации вирусов и для других групп препаратов к<u>р</u>о<u>в</u>и<u>п</u>ла<u>з</u>м<u>ы</u>.</p>		<p>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.</p>
П.89	<p>Следует установить верхнюю и нижнюю границу остаточной влажности на основании валидационных исследований очистки вирусов, а также изучения сохранности—целостности белка и содержания агрегатов.</p>		<p>Отклонено. Заменено на «сохранение»</p>
Наименование подраздела	<p>Обработка методом—«растворителе<u>м</u> <u>или</u> (детергентом)» <i>В оригинале: Solvent/detergent treatment</i></p>		<p>Отклонено. Метод «растворитель/детергент» – профессиональный термин используемый службой крови государств-членов.</p>
П.92	<p>Обработка методом—«растворителе<u>м</u> (или детергент)»<u>ом</u> не эффективна для инаktivации безоболочечных вирусов.</p>		<p>Отклонено. Метод «растворитель/детергент» – профессиональный термин используемый службой крови государств-членов.</p>
П.93	<p>При проведении валидационных исследований метода–<u>в отношении</u> обработки растворителем <u>или</u> (детергентом) необходимо учитывать возможное</p>		<p>Отклонено. Метод «растворитель/детергент» – профессиональный термин</p>

	высокое содержание липидов в промежуточных фракциях плазмы, которое может оказать негативное влияние на эффективность инактивации.		используемый службой крови государств-членов.
П.95	возможность соединения — <u>конъюгации</u> с антителами в препарате крови;		Учтено.
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>		Учтено. С редакционной правкой
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 инактивация 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 нанофильтрация.		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 инактивации. Известно, что некоторые вирусы (например, парвовирусы животных) очень устойчивы к физико-химическим методам инактивации.		Учтено.

	<p>И<u>ПОЭТОМУ</u> разработка эффективного этапа инактивации и (или) элиминации этого типа вирусов может представлять сложность. Парвовирус человека В19 можно инактивировать с помощью тщательно разработанных этапов <u>тепловой обработки</u>и прогревания (например, пастеризация в подходящих условиях или обработка сухим паром при соответствующем уровне остаточной влажности).</p>		<p>Отклонено. См. комментарий выше по пастеризации.</p>
П.101	<p>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.</p>		<p>Учтено.</p>
П.102	<p>Фракционирование и (или) преципитация этанолом признается эффективн<u>ой</u>ым <u>этапом-стадией</u> инактивации безоболочечных вирусов; при условии выполнения надлежащего контроля и валидации.</p>		<p>Отклонено. Понятие «стадия» является синонимом понятия «этап», но тем не менее может быть интерпретировано как завершенный процесс, тогда как в разделе описывается ряд последовательных процессов, поэтому выбран термин «этап», подчеркивающий возможность проведения дополнительного этапа.</p>

	В случае если фракционирование и (или) преципитация этанолом считается неэффективн <u>ой</u> ым <u>этапом</u> —стадией инактивации безоболочечных вирусов, необходимо предусмотреть включение в производственный процесс друго <u>й</u> го более эффективной <u>го</u> <u>этанастадии</u> . При использовании только хроматографических процедур очистки следует ввести дополнительн <u>ую</u> ый <u>этап</u> <u>стадию</u> (<u>этап</u> ны), эффективны <u>ей</u> против безоболочечных вирусов.		Отклонено. См. комментарий выше.
	Использование метода фильтрации (размеры пор 15-20 нм) для сокращения количества вируса в процессе производства иммуноглобулинов считается эффективн <u>ой</u> ой <u>этапом</u> —стадией удаления многих безоболочечных вирусов.		Отклонено. См. комментарий выше.
П.103	Препараты альбумина человека, которые получают стандартным способом фракционирования; с проведением <u>терминальной</u> пастеризации <u>на конечном этапе</u> —имеют высокий профиль вирусной безопасности. Однако требуется дополнительная информация, полученная в ходе валидационных исследований, <u>но сокращени</u> ю количества вирусов в ходе процесса производства.		Учтено.
Подраздел 4 наименование	Плазма крови, обраба <u>тыва</u> ен <u>ная</u> <u>методом</u> <u>«растворителем или (детергентом)»</u>		Отклонено. См. комментарий к п. 92.
П.104	Плазма крови, вирусинактивированная <u>методом</u> <u>«растворителем или (детергент)»</u> ом , имеет высокий профиль безопасности в отношении оболочечных вирусов, а также вируса гепатита А и парвовируса В19		Отклонено. См. комментарий к п. 92.
	Риск контаминации другими безоболочечными вирусами, возможно присутствующими в крови доноров, считается низким, так как предполагается,		Учтено.

	что в пулах плазмы присутствуют вируснейтрализующие антитела		
Раздел VIII (наименование)	Оценка — в <u>Валидационных</u> исследованиях инактивации и (или) элиминации вирусов <i>В разделе рассматривается не столько оценка, сколько вопросы планирования и проведения</i>		Учтено.
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>		Учтено с редакторской правкой.
Пп. а)	Однако в связи с тем, что <u>поскольку</u> некоторые герпесвирусы могут вызывать вирусемию, необходимо проводить валидационные исследования с использованием подходящего оболочечного ДНК-вируса (например, герпесвируса – возбудителя псевдобешенства (болезнь Аусеки))....		Учтено.
	<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>		Учтено. С редакционной правкой.
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		Учтено.

	вируснейтрализующие антитела. Поэтому такая валидация может быть проведена (но не обязательно); для оценки способности удаления вируса гепатита А и (или) парвовируса В19.		
	При валидации необходимо использовать модели безоболочечных вирусов с целью оценки эффективности <u>этана-стадии</u> для инактивации и (или) элиминации неизвестных безоболочечных вирусов;		Отклонено. См. комментарий к п. 102.
Пп.в)	В <u>испытаниях—исследованиях</u> <u>надежности—на устойчивость</u> основное внимание должно уделяться вирусам, которые наиболее сложно удалить при помощи определенного фильтра. В оригинале <i>Robustness studies</i>		Отклонено. В сфере контроля качества и фармакопейного нормирования используется термин «испытания» Учтено. В части понятия «устойчивость».
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.		Учтено.
	Поэтому перед проведением анализа может потребоваться выполнение процедур, разработанных специально для устранения подобного влияния, например; разбавление, диализ и т. д.		Отклонено. Приведено в соответствии с Правилами внутреннего документооборота ЕЭК
П.108	При появлении возможности для повышения вирусной безопасности в процессе производства препаратов <u>крови—плазмы</u> 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 крово плазмы, с целью представления врачам актуальной информации о препарате крово 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 крово плазмы).		Учтено.
Подраздел 4 (наименование)	Ре Повторная валидация методов снижения вирусной нагрузки		Учтено.
П.109	При внесении значимых изменений в процесс производства препарата крово 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 стадии необходимо проводить повторные валидационные исследования.		Отклонено. См. комментарий к п. 102.
П.105	Каждый случай заражения вирусом при клиническом применении препарата крово плазмы должен быть проанализирован производителями и уполномоченными органами....		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 IX (наименование)	Оценка риска <u>передачи вирусной безопасности</u> <i>В оригинале: Assessing the risk for virus transmission</i>		Учтено.
П.112	В настоящем разделе приведены общие указания по проведению оценки риска вирусной безопасности препаратов <u>кровоплазмы</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 <u>заявлений — формулировок</u> о безопасности препарата <u>крово-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 соответствует приложение № 19, которое прошло ОРВ и находится на этапе утверждения.</i>		Учтено. За исключением правки на «препараты плазмы» – см. комментарий выше.
	Оценка риска должна, по возможности, включать количественную оценку вероятности содержания вирусного контаминанта в определенной дозе готового препарата <u>кровоплазмы</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	<p>Принцип оценки риска вирусной безопасности препарата <u>крови-плазмы</u> заключается в проведении комплексного анализа следующих факторов, влияющих на возможное количество инфекционных частиц вирусов в дозе готового препарата <u>плазмыкрови</u>:...</p>		<p>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</p>
	<p><u>этапы-стадии</u> инактивации и (или) элиминации вирусов;</p>		<p>Отклонено. См. комментарий к п. 102.</p>
	<p><u>способ-получениявыход</u> готового препарата. <i>В оригинале product yield. Определение выхода дано в GMP</i></p>		<p>Учтено.</p>
	<p>Необходимо также провести оценку возможности процесса производства инактивировать и (или) элиминировать вирусы (общая способность инактивировать и (или) элиминировать вирусы) по отношению к потенциальному количеству данного вируса, которое может содержаться в исходных материалах (возможное исходное количество вируса).</p>		<p>Учтено.</p>
	<p>Дополнительно можно оценить потенциальную вирусную контаминацию одной дозы готового препарата <u>крови-плазмы</u>, учитывая количество исходных материалов, необходимое для производства одной дозы такого препарата.</p>		<p>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</p>
П.114	<p>Необходимо оценить количество вирусов, возможно присутствующих в плазме крови человека, которые могут контаминировать пул плазмы, используемый для производства препаратов <u>крови</u></p>		<p>Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016</p>

	<u>плазмы</u> (возможное исходное количество вируса).		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.		Учтено.
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</u> 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. <i>В соответствии с оригиналом</i>		Учтено.
	Другие ограничения исследований по очистке от вирусов: правильность суммирования логарифмов		Отклонено. См. комментарий к п. 102.

	снижения вирусной нагрузки на каждой <u>м</u> <u>этап</u> <u>стадии</u> , пригодность использованных вирусов в валидационных исследованиях, экспериментальные ограничения измеряемого уровня инактивации и (или) элиминации.		
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 <u>к</u> <u>р</u> <u>о</u> <u>в</u> <u>и</u> <u>п</u> <u>л</u> <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
П.122	Возможное присутствие специфических антител, нейтрализующих вирусы, может повысить вирусную безопасность препаратов <u>п</u> <u>л</u> <u>а</u> <u>з</u> <u>м</u> <u>ы</u> <u>к</u> <u>р</u> <u>о</u> <u>в</u> <u>и</u> . Определение спектра антител, присутствующих в готовом препарате <u>п</u> <u>л</u> <u>а</u> <u>з</u> <u>м</u> <u>ы</u> , <u>к</u> <u>р</u> <u>о</u> <u>в</u> <u>и</u> -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 <u>э</u> <u>т</u> <u>о</u> <u>м</u> <u>й</u> <u>э</u> <u>т</u> <u>а</u> <u>п</u> <u>е</u> <u>с</u> <u>т</u> <u>а</u> <u>д</u> <u>и</u> <u>и</u> производства, так же как и отсутствуют данные о сохранении стабильности комплексов вирусных антигенов с антителами в ходе дальнейшей обработки.		Отклонено. См. комментарий к п. 102.
П.123	Способность производственного процесса инактивировать и (или) элиминировать вирусы должна значительно превосходить потенциальное		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях

	количество вируса, которое может обнаруживаться в процессе производства, что позволяет обеспечить достаточный запас безопасности для готового препарата <u>плазмы крови</u> Потенциальное приемлемое количество вирусных частиц в одной дозе (одной упаковке) препарата <u>плазмы крови</u> следует рассматривать с учетом этих и других факторов.		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 <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
П.124	Объем плазмы крови, необходимый для производства одной дозы (одной упаковки) готового препарата <u>плазмы крови</u> 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 одной м пробирке флаконе препарата <u>плазмы крови</u> ; <i>Речь о препарате во флаконе для пациента! Именно на него ведется пересчет</i>		Учтено. В части замены на «препарат крови» - см. комментарий к п. 92.
	V – объем плазмы, необходимый для производства одной гой пробирки флакона препарата крови; <i>Кровь для пробирок не производят</i>		Учтено. В части замены на «препарат крови» - см. комментарий к п. 92.

	<p>R – коэффициент сокращения количества вируса, полученный в валидационных исследованиях. Пример расчетов подобного вида приведен в главе 2 настоящих Правил</p> <p><i>В соответствии с оригиналом</i></p>		Учтено.
П.125	<p>Количество предполагаемых частиц вируса в одном пробирке-флаконе препарата можно также рассматривать в аспекте имеющихся данных о минимальной инфицирующей дозе для человека и о количестве препарата плазмыкрови, которое обычно используется для введения человеку. Любое указание дозы, достаточной для заражения человека, следует подтвердить данными о способе введения препарата плазмыкрови.</p>		<p>Учтено.</p> <p>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</p>
	<p>Как правило, недопустимо использовать данные ноб инфективности <i>in-vitro</i>, поскольку, сложно понять, отражает ли отношение между инфекционными частицами и геномами вируса, полученного в культуре клеток, вирус, происходящий <i>in vivo</i>. Более того, чувствительность культуры клеток может не отражать эффективность заражения <i>in vivo</i>.</p>		Учтено. С редакционной правкой.
П.126	<p>Необходимо проанализировать клинический опыт передачи вирусов через препарат кровиплазмы, включая все сообщения о передаче вирусов через препарат плазмыкрови или аналогичный лекарственный препарат</p>		<p>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</p>

П.127	Информация о возможности передачи вирусов при введении пациентам препаратов <u>плазмы крови</u> серий препаратов <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
П.128	Накопленный опыт клинического применения препарата <u>плазмы крови</u> 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 крови</u> , так как могут возникать незарегистрированные случаи передачи вируса, или препарат <u>плазмы крови</u> может использоваться для лечения популяции, не восприимчивой к конкретной 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.130	Следует провести оценку риска передачи ВИЧ, вируса гепатитов В, С, А и парвовируса В19 для всех препаратов <u>плазмы крови</u> при проведении процедуры регистрации, за исключением препаратов альбумина человека. <u>Она будет обосновывать формулировки в</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 Учено. С редакционной

	<u>отношении вирусной безопасности и любой остаточный потенциальный риск в ОХЛП, как изложено в главе 19 Требований к ОХЛП и ЛВ.</u>		правкой.
П.131	Оценка риска передачи парвовируса В19 и вируса гепатита А при применении зарегистрированных препаратов <u>кровоплазмы</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 другие методы.		Учтено.
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>плазмыкрови</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</u> крови , 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
	<u>средств</u> препаратов в качестве сырьевых <u>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).		Учтено в части сырьевых материалов. Отклонено в части замены средств на препараты (т.к. в качестве сырьевых материалов используется альбумин как субстанция, а не как препарат, то есть это лекарственное средство).

	<p>Также, — и Препараты <u>плазмы также крови</u> используются в качестве вспомогательных</p>		<p>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</p>
	<p>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.</p>		<p>Учтено.</p>
П.136	<p>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 крови (плазмы) до готового препарата <u>плазмы крови</u></p>		<p>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</p>
	<p>в прямом и обратном направлениях, распространяется и на препараты — продукты, <u>получаемые из</u> плазмы крови, используемые для производства других групп лекарственных средств, препаратов _____, используемых — в — качестве <u>вспомогательных — веществ — для — производства</u> <u>лекарственных — средств — или</u> в качестве вспомогательных материалов — производных крови в <u>составе</u> в медицинских изделиях.</p>		<p>Учтено. За исключением удаления «лекарственных средств», т.к. производство может включать и производство субстанции.</p>

	<p>Это подразумевает заключение контракта между производителем промежуточных продуктов плазмы и производителем <u>готовых</u> лекарственных <u>препаратов</u> из плазмы крови человека или медицинского изделий, в котором оговорено ведение записей, доступных для о прослеживанности; в течение <u>по меньшей мере</u> 30 лет после донации.</p> <p><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></p>		Учтено.
П.137	<p>Если препарат <u>крови-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-</p>		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. Средства – предполагают производство и фармсубстанций.
	<p>членов <u>или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации</u>, как и в случае производства таких препаратов крови для применения с терапевтическими целями</p>		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.
П.138	<p>Полную информацию о препарате крови, который использовали для производства других групп</p>		Отклонено. Средства – предполагают производство и

	лекарственных средств <u>препаратов</u> или для включения в состав медицинских изделий необходимо включать в регистрационное досье таких препаратов или медицинских изделий.		фармсубстанций.
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.		Отклонено. См. комментарий к п. 137 Учтено.
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 препарата крови для использования в производстве.		Учтено.
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		Учтено.

	лабораторией или лабораторией, выбранной уполномоченным органом государства-члена для этих целей		
П.144	<p>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:</p> <p><i>Речь не о препарате плазмы</i></p>		Отклонено. Средства – предполагают производство и фармсубстанций.
	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 <u>или основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации</u>		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а 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 крови <u>плазмы</u> требует оценки влияния внесенных изменений, включая оценку безопасности, не только в		Отклонено. Сокращение «препараты крови» используются в Решениях Совета ЕЭК от 3 ноября 2016

	отношении возможности использования такого препарата в качестве действующего вещества, но и использования в производстве других групп лекарственных средств <u>препаратов</u> или использования в составе медицинского изделия.		г. № 78 и 89. Введение нового сокращения в часть документа приведет к логическим неувязкам. Средства – предполагают производство и фармсубстанций.
П.147	Однако полная гарантия вирусной безопасности препаратов альбумина человека и других лекарственных средств <u>препаратов</u> , 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 нескольких серий других лекарственных средств <u>препаратов</u>		Учтено.
	или <u>медицинских</u> изделий медицинского назначения		Учтено.
	в небольших количествах, рекомендуется тщательно отбирать используемую серию лекарственного <u>препарата</u> альбумина человека с целью ограничения отзыва больших объемов продукции с рынка.		Учтено.
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>		Отклонено. Для гипериммунных сывороток в праве Союза не используется понятие «иммуносыворотки»
П.1	В настоящей главе приведены правила и указания по отбору и тестированию <u>испытаниям</u> исходного материала, производству и контролю качества		Учтено.

	<p>лекарственных препаратов иммуноглобулинов и сывороток животных-продуцентов и отдельно рассматриваются требования к фармацевтической разработке гетерологичных препаратов иммуноглобулинов и сывороток, к животным-продуцентам, антигенам, используемым для иммунизации, и мерам по обеспечению вирусной безопасности рассматриваемой группы препаратов.</p>		
	<p><u>Имуноглобулины/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></p> <p><i>Предлагается добавить в соответствии с оригиналом (раздел 3, второй абзац)</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.
П.2	<p>Плазма (сыворотка) крови животных-продуцентов, иммунизированных определенным антигеном, является источником получения <u>биологического субстанцииматериала</u>, используемого <u>ой</u> для производства препаратов гетерологичных иммуноглобулинов и иммунных сывороток (далее – препараты иммуноглобулинов и сывороток), предназначенных для терапевтического и профилактического применения <u>человекулюдьми</u>.</p>		Учтено. Заменено «у человека».
П.3	<p>Препараты иммуноглобулинов и сывороток, являющиеся частично очищенными препаратами, могут также содержать в составе другие компоненты плазмы (сыворотки), не относящиеся к</p>		Учтено.

	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.		
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.		Учтено.
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 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</u>		Отклонено. Основные фармакопеи не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей.

	основных фармакопей в соответствии с Концепцией гармонизации.		
П.10	Важной особенностью клинического применения препаратов иммуноглобулинов и сывороток является высокий риск побочных эффектов нежелательных реакций , связанных с сенсибилизацией реципиентов вспомогательными веществами, пирогенами, агрегированными молекулами и иммунными комплексами.		Учтено.
	Технология производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна обеспечивать высокий уровень очистки от балластных веществ, а также безопасность в отношении вирусов и прионов, например; возбудителя трансмиссивной губчатой энцефалитопатии (TSE).		Отклонено. В Фармакопее Союза принято решение использовать термин «губчатая энцефалопатия».
	Поэтому необходимо стремиться к совершенствованию процесса производства препаратов иммуноглобулинов и сывороток с целью снижения реактогенности количества гетерологичного белка, уменьшению количества агрегированных его молекул, повышению вирусной безопасности получаемых препаратов иммуноглобулинов и сывороток и <i>В оригинале «amounts»</i>		Учтено.
	разработке адекватных методов оценки контроля качества . <i>В оригинале “control”</i>		Заменено на «контроль качества», т.к. использование фразы «методы контроля» без уточнения непонятно.
	Качество иммуноглобулинов/иммуносывороток животных необходимо анализировать в индивидуальном порядке, принимая во внимание индивидуальные свойства каждого препарата.		Учтено. С редакционной правкой.

	<u>показание к применению и наличие альтернативных препаратов.</u> <i>Предлагается добавить в соответствии с оригиналом</i>		
	<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>		Учтено. С редакционной правкой.
П.11	Настоящие Указания содержат требования к препаратам иммуноглобулинов и сывороток, используемым для применения <u>у человека/людьми</u> с терапевтическими целями		Отклонено. В процессе правового редактирования при корректорской вычитке документа будет проведена проверка правильности применения термина
Раздел III (наименование)	<u>Требования—Установление характеристик к фармацевтической—разработке—препаратов иммуноглобулинов и сывороток во время фармацевтической разработки</u> <i>В соответствии с оригиналом</i>		Учтено.
П. 13	Необходимо подтвердить, <u>что препарат обладает характеристическим профилем связывания с антигенами/специфическую—активность—препарата иммуноглобулина в реакции связывания антиген-антитело.</u> <i>Оригинал: It should be demonstrated that the product has a characteristic pattern of antigen-binding</i>		Учтено.
П.14	<u>Должны быть изучены желательные и нежелательные вторичные процессы, возникающие после связывания с антигеном-мишенью. Характер возможных и неожиданных реакций, индуцируемых в организме человека при связывании антител,</u>		Учтено.

	<p>содержащихся в препарате иммуноглобулина с антигеном в организме человека, должен быть изучен.</p> <p><i>Оригинал: Desired or undesired secondary processes known to be induced after the binding with the target antigen should be investigated</i></p>		
	<p><u>Должно быть показано, что продукт содержит установленную концентрацию иммуноглобулина G</u>Содержание в препарате иммуноглобулина е<u>специфических антител в требуемой концентрации должно быть подтверждено.</u> Необходимо исследовать содержание иммуноглобулинов других классов.</p> <p><i>Оригинал: It should be shown that the product consists of a defined immunoglobulin G concentration.</i></p> <p><i>Иначе непонятно, почему в следующем предложении говорится о других классах антител</i></p>		Учтено.
	<p><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></p> <p><i>Т. е. содержание таких антител допустимо (и неизбежно), но должно быть ограничено</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.
П.15	<p>Следует определить <u>специфическую удельную</u> активность очищенных лекарственных препаратов иммуноглобулинов.</p> <p><i>Оригинал: specific activity — удельная активность, т. е. биологическая активность на единицу массы или объема</i></p>		Учтено.
	<p>Настоящие требования не относятся к тем препаратам, которые были зарегистрированы <u>в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы</u></p>		Учтено.

	<u>Союза</u> до утверждения <u>данных—настоящих</u> требований.		
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>		Отклонено. Документ Союза не может содержать ссылок на зарубежные нормативные документы или документы международных организаций, которые не носят нормативного характера.
П.20	Животных-продуцентов; по возможности; необходимо содержать в питомниках закрытого типа.		Учтено.
	Используемый вид животных, их происхождение и количество следует идентифицировать. Процедуры транспортировки 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. Необходимо — регистрировать — особей-источников стада и контроль других животных стада.</u> <i>В соответствии с оригиналом: Source, identity and control of animals taken to complete the herd should be recorded</i>		Учтено. С редакционной правкой.

П.25	<p>Результаты мониторинга состояния здоровья животных должны быть документированы, информация о серьезных заболеваниях животных должна быть представлена в соответствующий <u>компетентный уполномоченный</u> орган страны.</p>		Учтено.
П.26	<p><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.</p> <p><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></p>		Учтено. С редакционной правкой.
	<p><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></p> <p><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></p>		Учтено. С редакционной правкой.
П.27	<p>яды змей, скорпионов и пауков для производства сывороток антивеномов;</p>		Учтено.

П.28	<p><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</p> <p><i>Оригинал: If appropriate, identification and sanitary status, age of the animal from which the antigen originates should be known</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.
П.29	<p><u>При использовании клеточных линий 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.</p> <p><i>В соответствии с оригиналом</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.
П.30	<p>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, установленным Фармакопеей Союза для в отношении доноров крови (плазмы), с документированием источника крови (плазмы), процессов ее сбора и тестирования.</u></p> <p><i>Оригинал: according to the Ph. Eur. monograph „Human plasma for fractionation“</i></p>		Отклонено. Не допускаются ссылки на еще не разработанные документы.
	<p><u>Необходимо документировать происхождение, время сбора и проведения испытаний.</u> Отклонения от регламентированных требований должны быть</p>		Учтено.

	<p>обоснованы. Используемые материалы, полученные от донора-человека, следует подвергнуть процедуре инактивации вирусов.</p> <p><i>Оригинал: The origin, time of collection and testing should be specified.</i></p>		
П.31	<p><u>Животных иммунизируют антигенами в соответствии с заданной схемой, включающей регулярные бустерные инъекции</u>Иммунизацию животных-продуцентов проводят с использованием анестезии — бустерными инъекциями — через определенные интервалы времени по установленной схеме. Допускается использование адъювантов.</p> <p><i>Оригинал: The animals are immunised with antigens according to a defined scheme with booster injections at regular intervals</i></p>		Отклонено. Является вариантом изложения текста пункта. Требование об анестезии в этом случае выводится в отдельное предложение.
	<p><u>Сбор сыворотки и производство иммуноглобулина/иммуносыворотки необходимо осуществлять в отдельных комнатах.</u></p> <p><i>Оригинал: The serum collection and the immunoglobulin/immunoserum production should be performed in separate rooms.</i></p>		Отклонено. Данная норма уже есть в пункте 33, который касается собственно производства. Норма пункта 33 – дополнена.
	<p><u>Животных, у которых осуществляется взятие сыворотки, допускается подвергнуть анестезии.</u></p> <p><i>Оригинал: The animals from which the serum is collected may be anaesthetised</i></p>		Не требует учета, т.к. норма есть в первом предложении.
	<p>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.</p> <p><i>Предлагается заменить оригинальным текстом: Животных необходимо тщательно обследовать,</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.

	<i>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>		
П.32	Сбор крови и (или) получение плазмы должны производиться в помещении, изолированном от места содержания животных, в условиях асептики и антисептики <i>В оригинале такого требования нет: это создает дополнительную необоснованную регуляторную нагрузку</i>		Отклонено. Входит в противоречие с пунктом 26, устанавливающим ограничения по контаминации.
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>		Отклонено. В замечании к пункту 31 (4-мя строками выше) требование предлагалось ввести. Норма дополнена.
П.34	<u>Наиболее раннюю стадию, на которой сыворотку, полученную от всех животных, объединяют, следует определить как пул сыворотки.</u> <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>		Учтено. С редакционной правкой.
П.35	Отсутствие в пуле специфических и <u>случайных посторонних</u> вирусов; должно быть подтверждено подходящими <i>in vitro</i> или, <i>В оригинале: adventitious, что в остальном</i>		Учтено.

	<i>тексте переведено как «посторонний»</i>		
	<p>если применимо<u>оправданно</u>, методами <i>in vivo</i> (на отсутствие вирусов, путем инокуляции культур клеток, способных определить широкий спектр вирусов).</p> <p><i>В оригинале if appropriate: если оправданно или если целесообразно</i></p>		Учтено.
П.36	Программа тестирования <u>на маркеры</u> и вирусных инфекций должна быть составлена конкретно для процесса производства каждого лекарственного препарата.....		Учтено.
П.37	<p>При использовании крови человека для абсорбции нецелевых антител и (или) иммунизации животных; следует подтвердить отсутствие вирусов <u>человека: по меньшей мере</u> гепатита В, С и ВИЧ <u>1/2</u>.</p> <p><i>В оригинале human viruses, at least HCV, HIV 1/2 and HBV. Иначе получается занижение требований</i></p>		Учтено.
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	<p>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 и</u> обоснована.</p> <p><i>В оригинале: bulk.</i></p> <p><i>В оригинале: reprocessing (в Решение 77, GMP — повторная обработка); упущено, что повторная</i></p>		Учтено. Введено как дополнение текста.

	<i>обработка должна быть валидирована</i>		
	Допустимо проведение процедуры параллельной очистки нескольких промежуточных пулов плазмы (сыворотки); с указанием их количества и объема каждого из них.		Учтено.
П.40	<p><u>Необходимо принять все возможные меры по предотвращению агрегации. Необходимо провести испытания на остаточные примеси, образующие в ходе процедуры очистки.</u></p> <p><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></p>		Учтено. С редакционной правкой.
	Методики, используемые для подтверждения чистоты белка —препаратов иммуноглобулинов <i>Речь не о белке, а о препарате в целом; в оригинале белок не упоминается</i>		Учтено.
	<p>и сывороток, должны <u>быть оценены</u> предусматривать—использование<u>с помощью</u> широкого спектра аналитических методов, включая физико-химические и иммунологические.</p> <p><i>Искажен смысл: в оригинале указано, что методы оценки чистоты должны быть оценены с помощью физ-хим и иммунохим. методов:</i> <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></p>		Отклонено. Замечание не понятно. Не ясно, как методы, могут быть оценены с помощью методов.
	Они должны включать определение контаминации белками хозяина и, при необходимости, белками человека, а также веществами <u>материалами</u> , используемыми в процессе очистки.		Учтено.

	<i>В соответствии с оригиналом</i>		
	<p>Для подтверждения чистоты белка препаратов иммуноглобулинов и сывороток используют метод электрофореза в полиакриламидном геле или другой пригодный метод.</p> <p><i>Предлагается удалить, т. к. отсутствует в оригинале. Налагает необоснованные ограничения на производителей</i></p>		Отклонено. Данный метод введен в фармакопею. Норма не накладывает ограничений на производителей, поскольку указано, что допускается использовать иной пригодный метод.
П.41	<p>Уровень контаминации белками хозяина должен быть обоснован, критерии приемлемости или отклонения для <u>промышленной</u> серии готового препарата установлены</p> <p><i>В соответствии с оригиналом</i></p>		Учтено.
	<p><u>Следует проводить испытания на уровень эндотоксинов и подтвердить отсутствие пирогенности.</u></p> <p><i>В оригинале упоминание пирогенности отсутствует, предлагается исключить как необоснованное расширение требований</i></p>		Учтено.
	<p>Если не предусмотрены иные меры, должны быть включены стадии, которые инактивируют или элиминируют потенциальные вирусные контаминанты (например, обработка <u>сольвентрастворителем</u> или _____-детергентом, пастеризация или подходящие методы фильтрации).</p>		Отклонено. Проведена замена на «методом «растворитель / детергент»
П.42	<p>При использовании хроматографических методов очистки, необходимо представить доказательства отсутствия ухудшения качества и безопасности препаратов иммуноглобулинов и сывороток.</p> <p><i>Предлагается заменить предложение оригинальным, т. к. произошло искажение смысла:</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.

	<p><i>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></p>		
	<p>Должны быть в наличии данные; <u>по установлению характеристик</u> материала колонки; или материала, используемого для осаждения белка, включая данные об очистке, промывке, хранении и использовании этих материалов. <i>В оригинале: characterisation</i></p>		Учтено.
П.43	<p>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></p>		Учтено. С редакционной правкой.
	<p><u>Остающиеся после процесса очистки остаточные примеси необходимо подвергнуть испытаниям и составить на них спецификации. Необходимо подтвердить стабильность промежуточных продуктов</u>остаточное—содержание—веществ, используемых для очистки, стабильность всех промежуточных продуктов. <i>Оригинал: Residues remaining from the purification process should be tested for and relevant specifications should be defined. The stability of intermediates should</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.

	<i>be demonstrated</i> <i>Иначе происходит искажение смысла</i>		
П.44	<p>Процесс очистки должен быть валидирован, его постоянство должно быть подтверждено. Необходимо подтвердить воспроизводимость процесса очистки в отношении его способности удалять специфические контаминанты.</p> <p><i>Предлагается исправить в соответствии с оригиналом:</i></p>		Учтено.
П.45	<u>Необходимо следовать принципам, описанным в главе 4 настоящих Правил.</u> <i>Предлагается добавить в соответствии с оригиналом</i>		Не требует учета. Соответствующее окончание введено в предыдущее предложение.
	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.		Учтено. С редакционной правкой.
П.46	<p>При использовании для очистки хроматографии, валидация процесса очистки должна также включать подтверждение обоснования, что условия работы хроматографической колонки, такие как объем загрузки <u>емкость</u>, режим регенерации и очистки и длина продолжительность использования, а также использования любых других веществ, например используемых с целью преципитации <u>четко</u> обследованы. То же относится к любым другим веществам, используемым в производстве, например, для преципитации.</p> <p><i>Оригинал: The validation of the purification process should also include justification of the working conditions such as column loading capacity, column</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.

	<i>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	<p>При производстве препаратов иммуноглобулинов и сывороток допустимо использование консервантов; однако, их присутствие не должно оказывать влияния на качество и безопасность препарата</p> <p><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></p> <p><i>Предлагается исправить в соответствии с оригиналом</i></p> <p><i>Иначе искажение смысла</i></p>		Отклонено. Не допускается указание ссылок на неразработанные документы. Положение переформулировано.
	<p><u>Ни при каких обстоятельствах не допускается их использовать взамен соблюдения каких-либо аспектов Их использование не должно противоречить требованиям Правилам</u> надлежащей производственной практики Союза, что особенно актуально для лекарственных препаратов, предназначенных для внутривенного введения в больших дозах.</p> <p><i>Оригинал: They must never be used as a substitute for any aspect of GMP</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.
П.48	В случае замены используемого консерванта; в связи с возможным развитием нежелательных реакций у реципиента или вследствие других		Учтено. С редакционной правкой.

	<p>причин, следует провести сравнительный анализ эффективности препарата иммуноглобулинов и сывороток <u>оценку пользы</u> и риска, <u>принимая во внимание, причинения вреда его здоровью подобное изменение предполагает новый состав, требующий проведения дополнительных исследований и дополнительные испытания</u> по подтверждению стерильности, специфической <u>удельной</u> активности, стабильности препарата и <u>их ревизии показаний к его клиническому применению клинических последствий в индивидуальном порядке.</u></p> <p><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></p>		
Раздел V (наименование)	Оценка — <u>Обеспечение</u> качества препаратов иммуноглобулинов и сывороток		Учтено.
Подраздел 1 (наименование)	<u>Обеспечение</u> Оценка — качества готового неразфасованного препарата иммуноглобулинов и сывороток		Учтено.
П.49	<p>Качество всех компонентов, входящих в состав готового препарата иммуноглобулинов и сывороток до его розлива (фасовки), должно соответствовать требованиям спецификаций, составленных на основе соответствующих статей Фармакопей Союза, а при отсутствии в ней – статей фармакопей государственных <u>или основных фармакопей в соответствии с концепцией гармонизации фармакопей.</u></p> <p><i>Наполнение? В GMP наполнение, предлагается исправить</i></p>		Отклонено. Основные фармакопей не входят в право Союза в качестве нормативных документов, а используются в качестве оснований для подготовки гармонизированных статей. Поскольку слово «розлив» применено не к контейнеру, а к самому препарату, его

			замена на слово «наполнение» приведет к формулировке, что происходит «наполнение препарата».
	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.		Учтено.
П.50	<p>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></p> <p><i>Предлагается исправить в соответствии с оригиналом:</i></p> <p><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 been shown to be safe and efficacious in clinical trials in man</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.

<p>П.51</p>	<p>Проводимые испытания должны соответствовать заявленному перечню (спецификации) и нормативному документу из регистрационного досье лекарственного препарата, и проводиться для оценки качества готового препарата иммуноглобулинов и сывороток в потребительской упаковке.</p> <p><u>Большинство испытаний, включенных в спецификации на выпуск, необходимо проводить, используя препарат в его конечном контейнере.</u></p> <p><i>Предлагается удалить упоминание НД, т.к. является административным документом. Указание спецификации достаточно.</i></p> <p><i>Целесообразно заменить в соответствии с оригиналом, поскольку в текущей формулировке выдвигаются более жесткие требования:</i></p>		<p>Отклонено. Нормативный документ не является «административным», поскольку используется для контроля качества лекарственного препарата на рынке</p> <p>Учтено. С редакционной правкой «если не обосновано производителем иное» вместо указания «большинство», которое можно понимать как 51%.</p>
<p>П.52</p>	<p>Испытания, выбранные для оценки качества каждой серии препарата иммуноглобулинов, должны включать подтверждение подлинности иммуноглобулина, входящего в состав.</p> <p><u>В целях подтверждения подлинности каждой серии препарата необходимо использовать некоторые из испытаний, использованных для установления характеристик иммуноглобулина</u></p> <p><i>Необходимо исправить в соответствии с оригиналом, т.к. искажен смысл:</i></p>		<p>Отклонено. Введение нечеткого указания «некоторые» приведет к различным трактовкам данного пункта уполномоченными органами (экспертными организациями). Показатель подлинность – оцениваться не как подлинность серии, а как подлинность действующего вещества в составе препарата.</p>
	<p>С использованием сыворотки, специфичной в отношении белков плазмы крови животных, должно быть получено доказательство присутствия в препарате иммуноглобулинов только белков того</p>		<p>Учтено. С редакционной правкой.</p>

	<p>вида животного продуцента, плазма (сыворотка) которого была использована для производства препарата иммуноглобулинов.</p> <p>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</p> <p><i>Целесообразно исправить в соответствии с оригиналом, поскольку искажен смысл.</i></p>		
П.53	<p>Чистота белка иммуноглобулина в каждой полученной серии препарата иммуноглобулинов подлежит оценке, значения показателей должны соответствовать установленным пределам спецификации.</p> <p><i>В оригинале говорится только о чистоте серии, а не белка. Продукт содержит не только белок.</i></p>		<p>Отклонено. Показатель чистота – оцениваться не как признак серии, а как признак действующего вещества лекарственного препарата данной серии.</p> <p>Учтено.</p>
	<p>Готовый препарат иммуноглобулинов должен быть стерилен и апирогенен, состав белка должен быть представлен иммуноглобулином, обладающим специфической-удельной активностью.</p> <p><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></p>		<p>Учтено.</p>

	<p>Содержание белка должно быть настолько низким, насколько это возможно для обеспечения его специфической активности. Содержание примесей других белков крови животного, например, альбумина или добавленных стабилизаторов также должно быть проконтролировано. Необходимо установить содержание характеристических белковых примесей или стабилизаторов, например альбумина.</p> <p><i>Предлагается заменить, поскольку произошло искажение смысла. Согласно оригиналу оба предложения необходимо заменить.</i></p> <p><i>(понятие «характеристический» используется в других документах Союза применительно к характеристике профиля примесей или подлинности)</i></p>		<p>Учтено. В части замены второго предложения с редакционной правкой.</p>
<p>Подраздел 5 (наименование)</p>	<p>Специфическая аАktivность</p> <p><i>В соответствии с главой 6 (раздел 5. «Определения») понятие Potency переводится как «Активность».</i></p>		<p>Учтено.</p>
<p>П.54</p>	<p>Специфическая — Биологическую активность препаратов иммуноглобулинов и сывороток должна быть подтверждена — установлена биоанализологическими методами, позволяющими его получить информацию о функциональной активности молекулы иммуноглобулина в препарате.</p> <p><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></p>		<p>Учтено.</p> <p>Отклонено. Понятие «биоанализ» не используется в фармацевтическом анализе.</p>

	Например, может быть определена доза, необходимая для защиты 50 % мышей в группе, зараженной сенсибилизированной <u>установленной</u> , обычно летальной дозой яда змеи или токсина.		Учтено.
П.55	Рекомендуется применение методов оценки сенсибилизированной <u>биологической</u> активности препаратов иммуноглобулинов и сывороток без использования животных (<i>in vitro</i>).		Учтено.
	Результаты определения сенсибилизированной <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>		Учтено. С редакторской правкой.
	Необходимо подтвердить присутствие в препарате антител в защитном (протективном) титре, способных связывать требуемый антиген. <i>Предлагается удалить, т. к. отсутствует в оригинале</i>		Отклонено. Документы права Союза не обязаны являться полной копией документов ЕС. Иных причин для удаления в замечании не указано.
Раздел VI (наименование)	УЧ. Стабильность <i>Данный раздел продолжает относиться к готовому продукту, а не является самостоятельным новым разделом</i>		Отклонено. В разделе V перечисляются требования к оценке показателей качества. Исследование стабильности – отдельный процесс. Выделение его как отдельный раздел не обозначает, что он перестает относиться к готовому продукту.

П.57	<p>Необходимо подтвердить стабильность исходного материала и препарата иммуноглобулинов и сывороток в потребительской упаковке в заявленных условиях хранения. Необходимо провести исследования стабильности, чтобы получить данные, обосновывающие заявленный срок хранения либо лекарственного вещества (нефасованный материал), либо лекарственного препарата (готовый препарат, заключенный в контейнер)</p> <p><i>Целесообразно исправить, поскольку произошло искажение смысла. Речь в оригинале не идет о стабильности исходного материала. Оригинал:</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.
	<p>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.</p> <p>Необходимо дополнить следующим положением из оригинала:</p> <p><i>Необходимо дополнить следующим положением из оригинала:</i></p>		Учтено. С редакционной правкой.
	<p>Необходимо включить целый раздел из оригинала, который почему-то не попал в текст:</p> <p>Спецификации и референтный материал</p> <p>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.</p> <p>В отсутствие международного референтного</p>		Учтено. С редакционной правкой.

	<p>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.</p>		
Раздел VII (наименование)	<p>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></p>		Учтено.
П.58	<p>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></p>		<p>Учтено.</p> <p>Отклонено. Является стилистическим вариантом текста требования пункта.</p>
	<p>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></p>		Учтено. С редакционной правкой.

<p>Приложение № 1 П.3</p>	<p>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.</p> <p><i>В оригинале указано: routinely</i></p>		<p>Учтено.</p>
	<p>Список 1. <i>Предлагается привести русскоязычные эквиваленты:</i></p> <p>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</p>		<p>Учтено. С редакционной правкой.</p>

	<p>Список 2. <i>Предлагается привести русскоязычные эквиваленты:</i></p> <p>Вирусы восточного, западного и венесуэльского конского энцефалита*</p> <p>Вирус энцефалита Сент-Луиса (SLEV)*</p> <p>Вирус японского энцефалита В*</p> <p>Вирус везикулярного стоматита (VSV)*</p> <p>Герпесвирус лошадей, типы 1–4*</p> <p>Вирус лихорадки Западного Нила (WNV)*</p> <p>Вирус конской кори (Хендра)*</p> <p>Вирус болезни Борна*</p> <p>Реовирус 1–3 типов*</p> <p>Вирус конского гриппа*</p> <p>Ротавирус лошадей</p> <p>Конские и бычьи папилломавирусы (EqPV 1–2 и BPV 1–2)</p> <p>Вирус инфекционной анемии лошадей (EIAV)</p> <p>Вирус артерита лошадей</p> <p>Африканская чума лошадей (Орби)</p> <p>Парвовирус лошадей</p> <p>* Вирусы, рассматриваемые в качестве патогенных для человека</p>		<p>Учтено. С редакционной правкой.</p>
	<p>Список 3. <i>Предлагается привести русскоязычные эквиваленты</i></p> <p>Вирус ящура (FMDV)*</p> <p>Вирус Вессельброн*</p> <p>Вирус вирусного энцефаломиелита овец (LIV)*</p> <p>Комплекс лихорадок долины Рифт*</p> <p>Вирус клещевого энцефалита (TBEV)*</p> <p>Вирус синего языка овец (BTV)*</p> <p>Вирус везикулярного стоматита (VSV)*</p> <p>Поксвирусы:</p> <p>Парапоксвирус (Orf)*</p>		<p>Учтено. С редакционной правкой.</p>

	<p>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 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</p>		
Глава 22	<p><i>Произошла досадная ошибка. Данная глава основана на устаревшем документе ЕМА СРМР/ВWР/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</i></p>		<p>Учтено. Последующие главы перенумерованы.</p>

	<p><i>the risk for virus transmission (former guideline CPMP/BWP/5180/03)»</i></p> <p><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></p> <p><i>Таким образом, предлагается исключить главу 22, поскольку ее содержание в модернизированной форме полностью дублируется в 9-м разделе главы 20</i></p>		
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		Учтено.
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		Учтено.

	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.		
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 со ссылкой на использованный Международный стандарт;		Учтено.
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		Учтено.

	пула плазмы и разделе V настоящей главы		
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 обозначает, 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	(<u>е</u> 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.		Учтено.
	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,		Учтено.

	температуры и процедуры разведения.		
П.28	<p>Каждый анализ должен сопровождаться обязательным включением контрольных образцов производителя лекарственного препарата, <u>получаемого из плазмы, — крови</u> для обеспечения и подтверждения правильности работы набора реагентов в соответствии с инструкцией по применению.</p> <p><i>Т. к. нет ЛП крови, есть ЛП, получаемые/полученные из плазмы</i></p>		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.30	<p>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 <u>аттестованных</u> — <u>квалифицированных</u> с использованием международных стандартных образцов).</p>		Отклонено. Стандартные образцы подвергаются аттестации, а не квалификации.
	<p>В случае отсутствия международных стандартных образцов; допускается использование <u>рабочих внутренних</u> стандартных образцов.</p> <p><i>In-house (как вариант — собственных)</i></p>		Отклонено. Внутренних стандартных образцов нет. Есть Стандартные образцы предприятия, аттестованные в установленном порядке. Данное указание введено в иерархию выбора: МСО – ФСО – СО предприятия.
П.31	Обязательно регулярное участие в программах внешнего контроля качества (межлабораторных		Отклонено. Не соответствует Правилам документооборота

	<p>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.</p> <p><i>Предлагается добавить в скобках []</i></p>		ЕЭК.
П.33	<p>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).</p>		Учтено.
П.34	<p>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></p>		Учтено.
Глава 24	<p>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.</p>		Замечание прорабатывается в рамках консультаций с разработчиком проекта
П.9	<p><u>В</u> контексте испытания пула плазмы на анти-ВИЧ 1, 2 предел обнаружения должен быть выражен как конечное разведение хорошо охарактеризованного положительного образца;</p>		Учтено.

П.11	Общие требования безопасности и эффективности медицинских изделий, требования к их маркировке и эксплуатационной документации на них; определяют минимальные требования к чувствительности наборов реагентов и требует, чтобы специфичность была подтверждена на широком спектре образцов плазмы крови пациентов.		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 фракционирования.		Учтено.
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>		Учтено. В части приведения в соответствие с главой 22.
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		Учтено.

	специфичные (или ENV) полосы трудно обнаружить при высоких разведениях, а в некоторых пулах образцов выявляются неспецифиче <u>е</u> ские полосы в области 24 и 40 кДа. Да.		
	Однако <u>к на</u> отрицательному <u>ый</u> результату иммуноблота необходимо <u>относится</u> <u>осторожностью</u> <u>проанализировать и данные об этом</u> <u>представить в мастер-файле на плазму крови.</u> <i>Оригинал: However, a negative immunoblot result should be treated with caution.</i>		Отклонено. Неясно что вкладывается в понятие «относится с осторожностью». Формулировка будет приводить к различию в подходах к регулированию.
П.35	Поскольку анти-ВИЧ 1, 2 может присутствовать у доноров с низким или неопределяемым содержанием нуклеиновой кислоты в плазме, технику амплификации <u>полимеразной цепной реакции</u> 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		Учтено.
	Но, с другой стороны, положительные результаты полимеразной цепной реакции могут подтвердить серологическое обнаружение контаминации.»		Учтено, в части запятой. Удаление кавычек не соответствует Правилам внутреннего документооборота ЕЭК.

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Л.П. Максудян
«20» сентября 2022 г.