



# Лицензирование объектов ядерной медицины Международный опыт

Д-р Франц Шенфельд (Dr. Franz Schönfeld)

Региональное правительство Верхней Франконии

Байройт (Германия)



III RUSSIAN  
GMP-CONFERENCE

# Содержание

---

- 1. Введение**
- 2. Директива 2001/83/ЕС**
- 3. Директива 2001/20/ЕС**
- 4. Регламент ЕС № 536/2014**
- 5. Рекомендации**
- 6. Инспекции**

# 1. Введение

## 1.1. Факты и цифры

- Более 10 000 больниц в мире используют радиоизотопы в медицине
- Около 90% радиофармпрепаратов применяются для диагностики, а 10% - для лечения
- Более 40 000 000 процедур в области ядерной медицины выполняются ежегодно, и потребность в радиоизотопах растет каждый год до 5 процентов
- В развитых странах частота использования ядерной медицины в диагностических целях составляет почти 2% в год

*Источник: Всемирная ядерная ассоциация (World Nuclear Association), июнь 2018 года*

# 1. Введение

## 1.2. Типы радиофармпрепаратов (РФП)

### а) Способ применения

- Лекарственные формы для перорального применения (капсулы, газы)
- Лекарственные формы для стерильного применения (инъекционные препараты)

### б) Способ производства

- (лицензированные) радиофармпрепараты: готовятся и доставляются в больницу производителем (готовы к использованию)
- радиофармпрепараты, подготовленные перед использованием из (лицензированных) наборов реагентов для мечения и (лицензированного) генераторного радионуклида или (лицензированного) радионуклида-предшественника
- радиофармпрепараты, синтезированные на объекте из сырья, и радионуклиды, изготовленные в собственном циклотроне

# 1. Введение

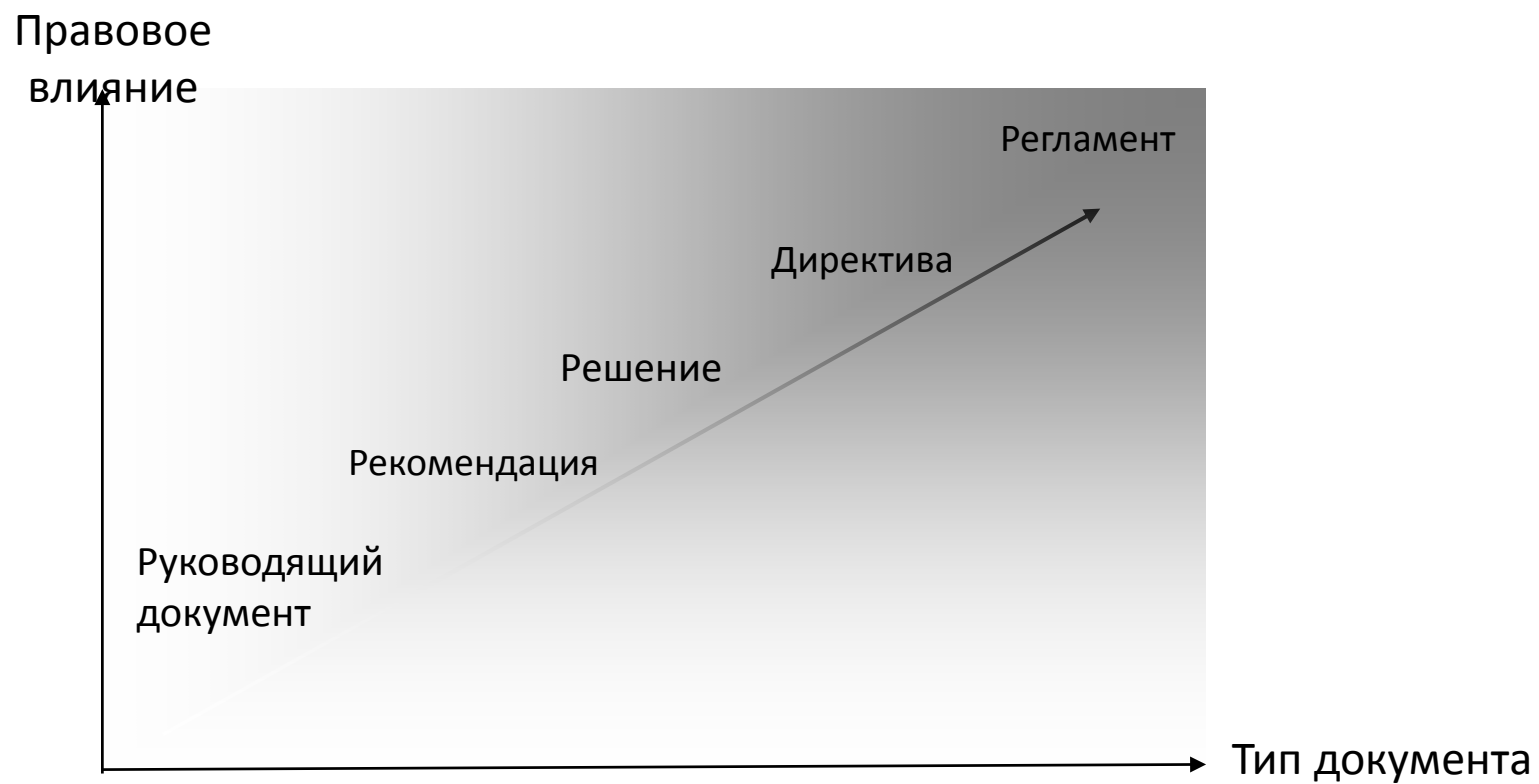
## 1.3. Нормативные требования

Подготовка и использование радиофармпрепаратов регулируется рядом директив, регламентов и рекомендаций ЕС

- Радиофармпрепараты классифицируются как **лекарственные препараты**
- Радиофармпрепараты регулируются **теми же законами, что и нерадиоактивные** лекарственные препараты
- Применяются дополнительные требования по **радиационной безопасности**

# 1. Введение

## 1.3. Юридические требования



## 2. Директива 2001/83/ЕС

### 2.1. Принципы

- Свод законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для использования человеком на территории Европейского союза
- Директиву необходимо перенести в национальное законодательство
- Директива 2001/83/ЕС не применяется к следующим категориям
  - ветеринарные лекарственные препараты
  - какой-либо лекарственный препарат, **приготовленный** в аптеке по рецепту для отдельного пациента (экстемпоральная рецептура)
  - какой-либо медицинский препарат, **приготовленный** в аптеке в соответствии с фармакопейными прописями и предназначенный непосредственно для поставки пациентам, обслуживаемым соответствующей аптекой (официальная рецептура)

## 2. Директива 2001/83/ЕС

### 2.1. Принципы

- Свод законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для использования человеком на территории Европейского союза
- Директива 2001/83/ЕС не применяется к следующим категориям (продолжение)
  - экспериментальные лекарственные препараты без ущерба положениям Директивы 2001/20/ЕС или Регламента ЕС № 536/2014
  - какие-либо радионуклиды в виде закрытого источника



## 2. Директива 2001/83/ЕС

### 2.2. Определения

- Радиофармпрепараты

Какой-либо лекарственный препарат, который, будучи готовым к использованию, содержит один или несколько радионуклидов (радиоактивные изотопы), добавленные в медицинских целях (например,  $^{18}\text{F}$ FDG; ФДГ)

- Генератор радионуклидов:

Какая-либо система, имеющая в своем составе фиксированный материнский радионуклид, из которого производится дочерний радионуклид, получаемый элюированием или каким-либо иным методом и используемый в радиофармпрепарате (например, генератор  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ )

## 2. Директива 2001/83/ЕС

### 2.2. Определения (продолжение)

- Набор реагентов

Какой-либо препарат, подлежащий восстановлению или соединению с радионуклидами для получения готового радиофармпрепарата до его применения

- Предшественник радионуклида:

Какой-либо иной радионуклид, полученный для радиомечения другого вещества до применения

## 2. Директива 2001/83/ЕС

### 2.3. Требования

Взаимосвязь с другими директивами и регламентами	Статья 3	Никакое положение настоящей Директивы никоим образом не исключает правила Сообщества по радиационной защите лиц, проходящих медицинское обследование или лечение, или правила Сообщества, определяющие основные стандарты безопасности при защите здоровья населения и сотрудников от угроз ионизирующего излучения.
Регистрационное удостоверение	Статья 6	Регистрационное удостоверение требуется для <b>генераторов радионуклидов, наборов реагентов, радионуклидных предшественников (прекурсорах) радиофармпрепаратов и радиофармпрепаратов промышленного производства.</b>
	Статья 7	Регистрационное удостоверение <b>не требуется для радиофармпрепарата, приготовленного</b> в момент использования лицом или учреждением, уполномоченным в соответствии с национальным законодательством, использовать соответствующие лекарственные препараты исключительно в согласованном медицинском учреждении <b>из разрешенных генераторов радионуклидов, наборов реагентов или предшественников (прекурсорах) радионуклидов в соответствии с инструкциями производителя (экстемпоральное приготовление)</b>
Лицензия на производство лекарственных средств и лицензия на импорт	Статья 40	Государства-члены должны принять все соответствующие меры, обеспечивающие <b>производство</b> радиофармпрепаратов на их территории с учетом наличия лицензии. Лицензия также требуется для импорта из третьих стран в Государство-член

## 2. Директива 2001/83/ЕС

### 2.3. Требования

Правила производства и контроля качества	Статья 46	<p>Владелец лицензии на производство лекарственных средств обязан, по меньшей мере,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– соблюдать принципы и рекомендации правил производства и контроля качества лекарственных препаратов</li> <li>– использовать только активные субстанции, которые были произведены в соответствии с правилами производства и контроля качества активных субстанций и распространены в соответствии с надлежащей практикой распространения активных субстанций</li> <li>– <b>обеспечивать возможность использования вспомогательных веществ в лекарственных препаратах с установлением соответствующих правил производства и контроля качества</b></li> </ul>
маркировка и упаковка	Статья 54	<p>Общие требования по маркировке на наружной упаковке лекарственных препаратов или, при отсутствии наружной упаковки, на внутренней упаковке</p> <p><b>Меры безопасности (уникальный идентификатор и пломба с защитой от вскрытия) не требуются для радиофармпрепаратов, генераторов радионуклидов, наборов реагентов или предшественников радионуклидов.</b></p>
	Статья 66	Дополнительные требования по маркировке радиофармпрепаратов
Распространение	Статья 84	Государства-члены могут предусмотреть более строгие требования по оптовому распространению радиофармпрепаратов

## 3. Директива 2001/20/ЕС

### Краткий обзор

- Отсутствуют отдельные положения по радиофармпрепаратам
- Отсутствуют исключения согласно пункту 7 Директивы 2001/83/ЕС
- Требуется лицензия на производство лекарственных средств - даже для приготовления радиофармпрепаратов из наборов реагентов
- Требования правил производства и контроля качества применяются в полном объеме
- Проведение клинических испытаний некоммерческими организациями практически невозможно

## 4. Регламент ЕС № 536/2014

---

### 4.1. Принципы

- Не требуется перенос в национальное законодательство
- **Заменяет Директиву 2001/20/ЕС**
- Применение: через шесть месяцев после публикации Комиссией уведомления в Официальном вестнике Европейского союза о том, что портал ЕС и база данных ЕС согласно статьям 80 и 81 Регламента ЕС № 536/2014 достигли полного функционала, и системы соответствуют функциональным характеристикам

## 4. Регламент ЕС № 536/2014

### 4.2. План-график

EU portal and EU database delivery time frame		
	Activity	Date
1.	Auditable Version released for audit, including implementation of auditable and non-auditable must requirements	July 2017
2.	Independent Audit commences	August 2017
3.	Development of remaining requirements commences	August 2017
4.	Independent Audit completed	November 2017
5.	Audit endorsed by EMA Management Board	December 2017
6.	European Commission notice published in <i>Official Journal of the European Union</i>	March 2018
7.	Production Version complete, including implementation of remaining should requirements	July 2018
8.	Production Version for no-IVs	September 2018
9.	Regulation (EU) No 536/2014 becomes applicable	October 2018
10.	Further upgrade and enhancement of the system completed	Q3 2019
11.	Directive on Clinical Trials 2001/20/EC no longer applicable	October 2021

**Задерживается**

**Версия документа должна быть доступна в начале 2019 года**

## 4. Регламент ЕС № 536/2014

### 4.3. Влияние на радиофармпрепараты

- Лицензия на производство лекарственных средств и/или лицензия на импорт по-прежнему требуется
- Следует применять принципы и рекомендации правил производства и контроля качества
- **Но:** Рекомендации правил производства и контроля качества ЕС не применяются, а также не требуется лицензия на производство лекарственных средств для **приготовления радиофармпрепаратов, используемых в качестве диагностических исследовательских медицинских продуктов**, если
  - Процесс реализуется в больницах, медицинских центрах или клиниках, фармацевтами или иными лицами, законно уполномоченными в соответствующем Государстве-члене на выполнение такого процесса, и
  - исследовательские медицинские продукты предназначены для использования исключительно в больницах, медицинских центрах или клиниках, участвующих в том же клиническом испытании в том же Государстве-члене



## 4. Регламент ЕС № 536/2014

### 4.3. Влияние на радиофармпрепараты

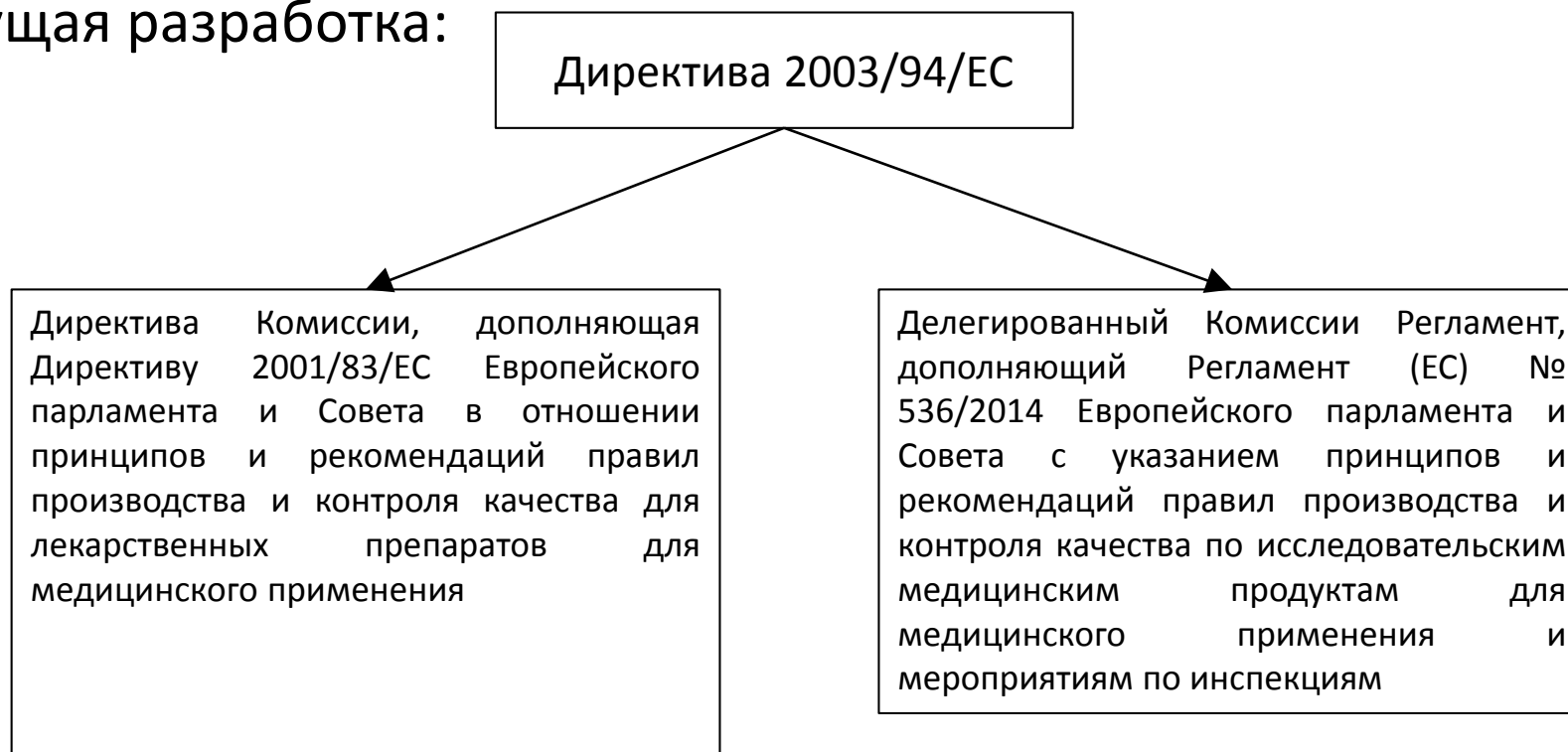
– Различие между **производством** и **приготовлением**:

- Производство: Химический синтез активных фармацевтических ингредиентов, имеющих в своем составе один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов), например:  $^{18}\text{F}$ ДГ,  $^{123}\text{I}$ лофетамин или L- $^{11}\text{C}$ метионин и т.д., с последующей переработкой в готовые лекарственные формы, производство предшественников радионуклидов, например:  $^{177}\text{Lu}$ хлорид лютеция или  $^{68}\text{Ga}$ хлорид галлия, в циклотронах и производство генераторов радионуклидов («сложные» процессы)
- Приготовление: Мечение посредством использования разрешенных генераторов радионуклидов, наборов реагентов или предшественников радионуклидов в соответствии с инструкциями поставщика (регистрационное досье) («простые» процессы)

## 5. Рекомендации

### 5.1. Рекомендации правил производства и контроля качества ЕС

– Текущая разработка:



## 5. Рекомендации

### 5.1. Рекомендации правил производства и контроля качества ЕС

– Текущая разработка:

- Проекты были опубликованы на «Портале по совершенствованию регулирования» 13 января 2017 года  
[http://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-203309\\_en](http://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-203309_en)  
и  
[http://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-203200\\_en](http://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-203200_en)
- общественные слушания проводились в период с 13.01.2017 по 10.02.2017
- Обратная связь была получена и обсуждена
- Принятие со стороны Европейской комиссии ожидается

## 5. Рекомендации

### 5.2. Глава 3 и 5 Основных требований к лекарственным средствам (Правила производства и контроля качества – Часть I)

- Перекрестное загрязнение

*«Рекомендации от 19 марта 2015 года по официальной оценке рисков с подтверждением надлежащих правил производства и контроля качества вспомогательных веществ лекарственных препаратов для медицинского применения»*

- Квалификация поставщика

*«Рекомендации по установлению санитарно-гигиенических норм для применения в целях определения рисков производства различных лекарственных препаратов на объектах совместного использования» (EMA/CHMP/CVMP/ SWP/169430/2012)*

## 5. Рекомендации

### 5.3. Приложение 1 к Рекомендациям правил производства и контроля качества ЕС

- В процессе проверки
- Более **1000 замечаний** было получено в ходе общественных слушаний
- Принятие может быть отложено в связи с пересмотренным планом обеспечения непрерывной деятельности ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2018/08/news\\_detail\\_002999.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/08/news_detail_002999.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- Ссылка на ISO 14644
  - части 1 и 2 были пересмотрены 15 декабря 2015 года
  - значительные изменения по отвечающим требованиям чистым помещениям в отношении загрязнения нежизнеспособными частицами
  - изменения также применяются к существующему приложению 1

## 5. Рекомендации

### 5.3. Приложение 1 к Рекомендациям правил производства и контроля качества

#### ЕС (продолжение)

– Изменения (EN ISO 14644:1999 - EN ISO 14644:2015):

- увеличенное количество необходимых точек отбора проб в связи со статистическими причинами (точки отбора проб обычно не распространяются)
- не требуется расчет верхнего контрольного предела в связи с увеличенным количеством точек
- новые рекомендации по размещению точек отбора проб для классификации
- период повторной квалификации продолжительностью 1 год заменен в Приложении 1 (на шесть месяцев)
- пробоотборная трубка: длина ограничена до 1 м

## 5. Рекомендации

### 5.4. Приложение 3 к Рекомендациям правил производства и контроля качества ЕС

Изменения отсутствуют

### 5.5. Приложение 3 к Рекомендациям правил производства и контроля качества ЕС

Будет заменено подробными рекомендациями Комиссии по правилам производства и контроля качества экспериментальных лекарственных препаратов для медицинского применения согласно второму подпункту Статьи 63(1) Регламента (ЕС) № 536/2014 с даты начала применения Регламента (ЕС) № 536/2014 о клинических испытаниях

## 5. Рекомендации

### 5.6. Дополнительные рекомендации

- *«Экстемпоральное приготовление радиофармпрепаратов»* (Глава 5.19, Европейская фармакопея)
- *«Руководство Плана сотрудничества в сфере фармацевтического надзора (PIC/S) по рекомендуемым нормам приготовления лекарственных препаратов в медицинских учреждениях»* (PE 010-4), действует с 1 марта 2014 года
- *«Рекомендации по текущим рекомендуемым нормам радиофармакологии (сGRPP) для приготовления радиофармпрепаратов (рекомендации сGRPP)»* (Версия 2, март 2007 года, Комитет по радиофармакологии Европейского общества медицинской радиологии)
- *«Рекомендации по текущим рекомендуемым нормам радиофармакологии (сGRPP) для приготовления радиофармпрепаратов в небольшом количестве»* (европейский журнал ядерной медицины и молекулярной визуализации, DOI 10.1007/s00259-010-1407-3)



## 6. Инспекции

- Фармацевтическая система качества
  - Отсутствующее или не отраженное в документах управление рисками при обеспечении качества
- Помещения и оборудование
  - Отсутствующие шлюзы между различными классами чистых помещений
  - Ограниченный контроль состояния окружающей среды на участках класса А (например, микробиологический контроль)
  - Трубки контроля частиц на участках класса А обычно слишком длинные

## 6. Инспекции

### – Контроль качества

- Отсутствующие или научно необоснованные спецификации (например, спектр примесей) по нерадиоактивному компоненту радиофармпрепаратов
- Использование предшественников радионуклидов, не предназначенных для медицинского применения
- Использование нелицензированных генераторов радионуклидов

# Спасибо за внимание!

Д-р Франц Шенфельд (Franz Schönfeld)  
Regierung von Oberfranken  
Sachgebiet Pharmazie  
Ludwigstraße 20  
D-95444 Bayreuth (Байройт)

Тел.: +49 (0) 9 21 / 60 4 - 1308  
Факс: +49 (0) 9 21 / 60 4 - 4308  
[franz.schoenfeld@reg-ofr.bayern.de](mailto:franz.schoenfeld@reg-ofr.bayern.de)



Дисклеймер: Настоящая презентация отражает личное мнение докладчика и не обязательно представляет собой мнение вашего компетентного органа. Настоящая презентация не определяет права или обязанности. (© Dr. Franz Schönfeld 2016)