

ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

БУРЛАКИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА



GMP

X Всероссийская
GMP-конференция

Генотерапевтические лекарственные препараты

биологический лекарственный препарат, содержащий активное вещество, содержащее рекомбинантную нуклеиновую кислоту или состоящее из нее, используемое или вводимую человеку с целью регулирования, восстановления, замены, добавления или удаления генетической последовательности

ВТЛП

Тканеинженерные препараты

биологический лекарственный препарат, содержащий подвергшиеся инженерии клетки или ткани человеческого либо животного происхождения либо состоящий из таких клеток или тканей, который предназначен для применения в целях регенерации, репарации или замены ткани человека

Лекарственные препараты для терапии соматическими клетками

биологический лекарственный препарат, содержащий клетки или ткани, обладающие следующими характеристиками (или состоящий из таких клеток или тканей): подвергшиеся существенным манипуляциям, в результате которых их биологические характеристики, физиологические функции или структурные свойства, значимые для клинического использования, были изменены

Комбинированные высокотехнологичные лекарственные препараты

включает одно или более медицинских изделий или одно или более активных имплантируемых медицинских изделий; его клеточная или тканевая часть содержит жизнеспособные клетки или ткани; его клеточная или тканевая часть, содержащая нежизнеспособные клетки или ткани, в организме человека обладает способностью оказывать действие, которое можно рассматривать в качестве первичного по отношению к упомянутым изделиям

Исключения в части регистрации: П.5_1. Решения №78: ВТЛП, изготавливаемые на нестандартизированной (нерутинной) основе и применяемые на территории того же государства-члена в стационаре в целях исполнения индивидуального медицинского назначения лекарственного препарата, специально произведенного для отдельного пациента. Производство таких высокотехнологичных лекарственных препаратов разрешается уполномоченным органом государства-члена: лекарственное средство должно производиться на основании лицензии и с соблюдением Правил GMP (статья 45, ФЗ-61 Об обращении лекарственных средств статья 9 Соглашения о единых принципах) к прослеживаемости серий и партий лекарственных препаратов, установленных законодательством государств-членов, и к фармаконадзору в соответствии с актами органов Союза.

ПРИМЕРЫ МЕТОДОВ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ПРИМЕР
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток после абляционной терапии	<i>Гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, собранные, размноженные, отобранные и (или) обработанные для удаления контаминирующих клеток с помощью устройств и (или) реактивов</i>
Рак	<i>Т-клетки, НК-клетки, дендритные клетки или макрофаги, нацеленные на специфические для рака пептиды для получения противоопухолевого ответа; аутологичные или аллогенные раковые клетки, генетически или биохимически модифицированные и облученные для получения противоопухолевого ответа</i>
Сахарный диабет	<i>Инкапсулированные β-клетки островков Лангерганса</i>
Инфаркт миокарда	<i>Аутологичные или аллогенные стволовые клетки / клетки-предшественники; скелетные миоциты; стволовые клетки сердца</i>
Реакция «трансплантат против хозяина»	<i>Аллогенные мезенхимальные стволовые клетки</i>
Заживление ран	<i>Аутологичные кератиноциты или аллогенные дермальные фибробласты на биосовместимом каркасе</i>

ПРИМЕРЫ МЕТОДОВ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ПРИМЕР
Очаговые дефекты коленного хряща	<i>Аутологичные или аллогенные хондроциты с биосовместимым каркасом или без него</i>
Восстановление костей	<i>Мезенхимальные стволовые клетки в биосовместимом каркасе</i>
Нейродегенеративные заболевания	<i>Клетки-предшественники нейронов, полученные из эмбриональных, фетальных или взрослых исходных тканей; клетки, генетически модифицированные для секреции нейротрофических факторов, с инкапсуляцией или без нее</i>
Инфекционное заболевание	<i>Активированные Т-клетки</i>
Аутоиммунное заболевание	<i>Регуляторные Т-клетки (T_{reg})</i>
Повреждение спинного мозга	<i>Клетки-предшественники нейронов</i>
Восстановление или регенерация органов	<i>Аутологичные или аллогенные клетки на биосовместимых биоматериалах (гелях) или трехмерной структуре каркаса</i>

ПРИМЕРЫ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ТКАНЕЙ



ПРИМЕНЕНИЕ	ПРИМЕРЫ ПРЕПАРАТОВ
Лечение болезней костно-мышечной системы	Обескленная лиофилизированная деминерализованная кость человека (кортикальная или губчатая)
	Обескленная лиофилизированная кость человека (кортикальная или губчатая)
	Обескленная дерма человека
	Обескленная дерма крупного рогатого скота
	Обескленная дерма свиньи
	Обескленный подслизистый слой кишечника (ПСК) свиньи
	Губчатая кость человека со стволовыми клетками, полученными из жировой ткани
	Деминерализованная кортикальная и губчатая кость человека со стволовыми клетками из костного мозга
Неврология	Обескленная нервная ткань человека
Офтальмология	Амниотическая ткань человека
	Плацентарная ткань человека
Уход за ранами	Обескленная дерма человека
	Обескленный ПСК свиньи
	Амниотическая ткань человека
	Плацентарная ткань человека

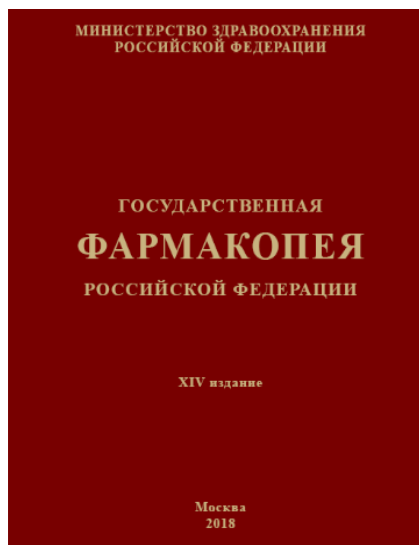
Текущие нормативные требования



Решение Совета ЕЭК № 77

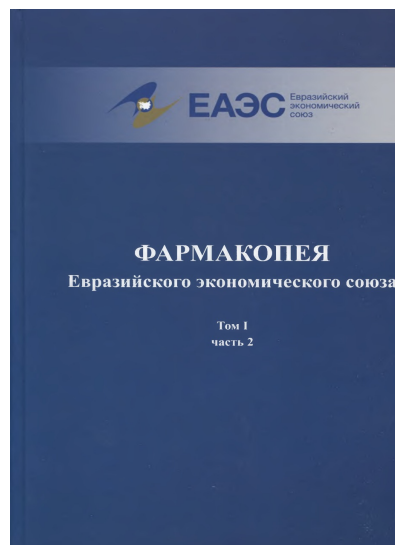
Решение Совета ЕЭК № 78

Решение Совета ЕЭК № 89



ОФС.1.9.1.0001.18

Генотерапевтические
лекарственные препараты



ОФС.2.3.19.5

Исходное сырье биологического
происхождения, используемое в
производстве лекарственных средств
клеточной и генной терапии

*и другие нормативные
документы, не
противоречащие
законодательству
Российской Федерации и
актам, составляющим
право Союза*

Требования в части производства ВТЛП (сейчас)

Правила надлежащей производственной практики, утвержденные Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 (Правила GMP)

Система лицензирования производства гарантирует, что вся продукция, разрешенная к применению на территориях государств-членов, произведена только производителями, которые имеют соответствующие разрешения (лицензии) и регулярно инспектируются уполномоченными органами с использованием принципов управления рисками для качества.

Разрешение (лицензия) на производство является обязательным для производителя лекарственных средств государств-членов независимо от того, реализуется эта продукция на территориях государств-членов или за их пределами.

Соответствие Правилам GMP учитывается при получении разрешений (лицензий) на производство лекарственных средств, и на нем основывается инспектирование производителей лекарственных средств (Введение Правил GMP)

Часть I содержит принципы, применимые при производстве лекарственных препаратов, и представлена **9 главами**:

1. Фармацевтическая система качества
2. Персонал
3. Помещение и оборудование
4. Документация
5. Производство
6. Контроль качества
7. Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг)
8. Претензии, дефекты качества и отзыв продукции
9. Самоинспекции

Часть II охватывает принципы, применимые при производстве активных фармацевтических субстанций, используемых в качестве исходных материалов, и включает в себя **20 разделов**, в том числе:

1.
18. Специальное руководство по АФС, производимым путем культивирования клеток и ферментации
19. АФС, предназначение для клинических исследований (испытаний)
20. Термины и определения

Часть III содержит разделы, в которых разъясняются требования уполномоченных органов государств-членов, связанные с правилами надлежащего производства лекарственных средств, и представлена **IV главами**:

- I. Пояснения по составлению досье производственной площадки
- II. Управление рисками для качества
- III. Фармацевтическая система качества
- IV. Международные гармонизированные требования к сертификации серии

Приложения, в том числе применяемых при производстве ВТЛП:

1. Требования к производству стерильных лекарственных средств
2. Требования к производству биологических (в том числе иммунобиологических) АФС и лекарственных препаратов для медицинского применения
13. Требования к лекарственным препаратам для клинических исследований....
15. Требования к квалификации и валидации
16. Требования к подтверждению уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска и другие приложения

ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ БИОЛОГИЧЕСКИХ (В ТОМ ЧИСЛЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ) АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ (Приложение № 2 к Правилам GMP)

Настоящее приложение наряду с некоторыми другими приложениями содержит указания, дополняющие части I и II Правил GMP. Область применения настоящего приложения содержит следующие аспекты:

- а) стадия производства: до того момента, пока биологические активные фармацевтические субстанции не станут стерильными, основным документом для них является часть II Правил GMP. Правила для последующих стадий производства биологических лекарственных препаратов содержатся в части I Правил GMP;
- б) вид продукции: настоящее приложение является руководящим документом для всего спектра биологических лекарственных препаратов. В отношении исходного сырья могут применяться другие требования, если они предусмотрены специальным законодательством. Например, для тканей (клеток), используемых для промышленного производства лекарственных средств, применяется соответствующее законодательство. Такие ткани и клетки становятся биологическими активными фармацевтическими субстанциями для некоторых видов биологических лекарственных препаратов (например, лекарственных препаратов тканевой инженерии, служащих для частичной или полной замены отдельных тканей), для которых применяются требования Правил GMP и другие требования к лекарственным средствам

Приложение № 2 содержит:
- Часть А. Общее руководство
- Часть В. Специальное руководство по отдельным типам продукции
- Определения

Часть А. Общее руководство включает в себя разделы:

Персонал
Помещения и оборудование
Животные
Документация
Производство
Исходное сырье и материалы
Система посевной культуры и банка клеток
Принципы работы
Контроль Качества

Часть В. Специальное руководство по отдельным типам продукции включает в себя разделы:

V1. Лекарственные препараты животного происхождения
V2. Лекарственные препараты аллергенов
V3. Лекарственные препараты иммунных сывороток животных
V4. Вакцины
V5. Рекомбинантные продукты
V6. Лекарственные препараты моноклональных антител
V7. Лекарственные препараты трансгенных животных
V8. Лекарственные препараты трансгенных растений
V9. Лекарственные препараты генной терапии
V10. Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии

Определения

Требования в части производства ВТЛП (сейчас)

Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения,
утвержденные Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78

*78 решение устанавливает требования к Регистрации ВТЛП, которые описаны в части
IV. Высокотехнологичные лекарственные препараты
(Наименование в редакции, введенной в действие с 19 декабря 2023 года решением Совета ЕЭК от 22 мая 2023 года
N 60. - См. предыдущую редакцию)*

**Устанавливает определения для
лекарственных препаратов
которые относятся к ВТЛП:**

генотерапевтические
лекарственные препараты;

лекарственные препараты на
основе соматических клеток;

тканеинженерные лекарственные
препараты (препараты тканевой
инженерии).

Раздел 17.3. устанавливает
Специальные требования к модулю 3
регистрационного досье для ВТЛП

Раздел 17.4. устанавливает
Специальные требования к модулю 4
регистрационного досье для ВТЛП

Требования в части производства ВТЛП (сейчас)

Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89

Глава 1 включает в себя общие вопросы по стандартам получения клеточных линий человека и животных, микробных клеток, а также вопросы формирования и характеристики банков клеток, используемых для производства биологических препаратов

Глава 2 содержит описание общих подходов к испытанию продукта на наличие (отсутствие) вируса, экспериментов по оценке эффективности очистки от вирусов, рекомендованного подхода к планированию испытаний на наличие вирусов и исследований по очистке от вирусов.

Глава 4 содержит необходимость проведения и влияния валидационных исследований на вирусы на обеспечение вирусной безопасности биологических препаратов.

Глава 32
Раздел 3. Анализ рисков, связанных с разработкой и производством соматотерапевтических лекарственных препаратов
Раздел 4. Требования к качеству и производству соматотерапевтических лекарственных препаратов

Глава 33
Раздел 4. Требования к производству лекарственных препаратов, содержащих генетически модифицированные клетки лекарственных препаратов
Раздел 6. Изменения в производственном процессе



- ☐ 1. Введение
- ☐ 2. Риск-ориентированный подход
- ☐ 3. Персонал
- ☐ 4. Помещения
- ☐ 5. Оборудование
- ☐ 6. Документация
- ☐ 7. Исходное сырье и исходные материалы
- ☐ 8. Система посевных серий и банков клеток
- ☐ 9. Производство
- ☐ 10. Квалификация и валидация
- ☐ 11. Уполномоченное лицо и выпуск серий
- ☐ 12. Контроль качества
- ☐ 13. Деятельность, передаваемая на аутсорсинг
- ☐ 14. Дефекты качества и отзыв продукции
- ☐ 15. Меры контроля производственной среды в случае ВТЛП, содержащих ГМО или состоящих из них
- ☐ 16. Восстановление препарата после выпуска серии
- ☐ 17. Автоматизированное производство ВТЛП
- ☐ Глоссарий

Существует в общих частях и Приложениях к Правилам GMP

Установлены термины и определения

Новые положения



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ