НАСТАНОВА

МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020
(The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products, MOD)

Стандартизація Міністерства охорони здоров'я України

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА

СПЕЦІАЛЬНІ ПРАВИЛА НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2020

ПЕРЕДМОВА

1. РОЗРОБЛЕНО: Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України» (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **О. Безугла**, канд. фарм. наук; **М. Ляпунов**, д-р фарм. наук (керівник розробки); **Р. Ісаєнко., Н. Тахтаулова**, канд. фарм. наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками

2. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.12.2020 р. № 3019

Ця настанова відповідає документу «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Належна виробнича практика. Правила зі спеціальної належної виробничої практики для лікарських засобів передової терапії»)

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

3. Цю настанову розроблено згідно з правилами стандартизації фармацевтичної продукції, установленими Міністерством охорони здоров'я України, та з урахуванням правил, установлених в національній стандартизації України

4. ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

право власності на цю настанову належить Міністерству охорони здоров'я України

© Міністерство охорони здоров'я України, 2020

© Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками

ЗМІСТ

С.

Національний вступ VI

Сфера застосування 1

Нормативні посилання 1

Терміни та визначення понять 3

Позначення та скорочення 10

1. Вступ 11

1.1. Пояснення щодо сфери застосування 11

1.2. Загальні принципи 12

2. Підхід, заснований на оцінюванні ризиків 13

2.1. Вступ 13

2.2. Застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, виробниками лікарських засобів передової терапії 14

2.3. ..... Приклади застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків 16

2.3.1. Підхід, заснований на оцінюванні ризиків, стосовно вихідних матеріалів 16

2.3.2. Підхід, заснований на оцінюванні ризиків, стосовно стратегії випробувань 16

2.3.3. Додаткові аспекти стосовно лікарських засобів передової терапії, що не піддають суттєвим маніпуляціям 17

2.3.4. Додаткові аспекти стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії 18

3. Персонал 19

3.1. Загальні принципи 19

3.2. Навчання 19

3.3. Гігієна 20

3.4. Ключовий персонал 21

4. Приміщення 22

4.1. Загальні принципи 22

4.2. Багатоцільові технічні засоби 23

4.2.1. Розділення у просторі 23

4.2.2. Розділення у часі 24

4.3. Виробничі зони 24

4.3.1. Проектування та будівництво 24

4.3.2. Асептичне середовище 25

4.3.3. Моніторинг середовища 26

4.3.4. Зливи 29

4.4. Зони для зберігання 29

4.5. Зони контролю якості 29

4.6. Допоміжні зони 30

5. Обладнання 30
5.1. Загальні принципи 30
5.2. Технічне обслуговування, очищення, ремонт 30
6. Документація 31
6.1. Загальні принципи 31
6.2. Специфікації та інструкції 32
6.3. Протоколи/звіти 34
6.4. Інша документація 35
6.5. Збереження документів 36
6.6. Дані з простежуваності 36
7. Сировина та вихідні матеріали 37
7.1. Загальні принципи 37
7.2. Сировина 38
7.3. Вихідні матеріали 39
8. Система посівних культур і банків клітин 42
9. Виробництво 44
9.1. Загальні принципи 44
9.2. Поводження із вхідними матеріалами та продукцією 45
9.3. Системи постачання 45
9.3.1. Вода 45
9.3.2. Медичні гази 46
9.3.3. Чиста пара 46
9.4. Запобігання перехресній контамінації при виготовленні 46
9.5. Асептичне виробництво 48
9.5.1. Загальні принципи 48
9.5.2. Валідація виробництва в асептичних умовах 49
9.5.3. Стерилізація 51
9.6. Інші принципи роботи 51
9.7. Упаковка 52
9.8. Готова продукція 53
9.9. Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали 53
10. Кваліфікація та валідація 54
10.1. Кваліфікація приміщень та обладнання 54
10.1.1. Загальні принципи 54
10.1.2. Етапи процесу кваліфікації 55
10.2. Валідація очищення 56
10.3. Валідація процесу 57
10.4. Валідація методик випробувань 59
10.5. Валідація умов транспортування 59
11. Уповноважена особа та випуск серії 60
11.1. Загальні принципи 60

11.2. Уповноважена особа 60
11.3. Видача дозволу на випуск серії 62
11.3.1. Процес видачі дозволу на випуск серії 62
11.3.2. Видача дозволу на випуск серії до отримання результатів випробувань з контролю якості 63
11.3.3. Процес видачі дозволу на випуск серії у разі децентралізованого виробництва 64
11.4. Заходи в разі незапланованих відхилень 65
11.5. Застосування препаратів, що не відповідають специфікації 65
12. Контроль якості 66
12.1. Загальні принципи 66
12.2. Відбір проб 67
12.2.1. Загальні принципи 67
12.2.2. Архівування зразків 67
12.3. Випробування 68
12.4. Програма поточного дослідження стабільності 69
13. Аутсорсингова діяльність 70
13.1. Загальні принципи 70
13.2. Обов'язки замовника 70
13.3. Обов'язки виконавця 70
14. Дефекти якості та відкликання продукції 71
14.1. Дефекти якості 71
14.2. ..... Відкликання продукції та інші заходи зі зниження ризиків 72
15. Заходи з контролю навколишнього середовища у разі лікарських засобів передової терапії, що містять ГМО або складаються з ГМО 73
16. Підготовлення препарату до застосування після випуску серії 73
16.1. Дії з підготовлення до застосування 73
16.2. ..... Обов'язки виробника лікарського засобу передової терапії стосовно підготовлення до застосування 74
17. Автоматизоване виробництво лікарських засобів передової терапії 74
17.1. Загальні принципи 74
17.2. Автоматизоване обладнання 75
17.3. Персонал 76
17.4. Приміщення 76
17.5. Технологічний процес і валідація процесу 76
17.6. Уповноважена особа та сертифікація серії 76
Додаток НВ Бібліографія 77
Додаток НГ Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень 79

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Ця настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії» є розробленим методом перекладу та перероблення нормативним документом (НД) (модифікованим НД МОЗ України), що гармонізований з нормативним документом Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» («Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії») (далі — Настанова з GMP ATMPs) [1], який входить до «EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. Good Manufacturing Practice» («EudraLex. Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Належна виробнича практика»). Настанова з GMP ATMPs є частиною IV нормативного документа «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Правила Європейського Союзу з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії»). Тому розроблена настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 є частиною 4 Настанови 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [2].

Організація, відповідальна за цю настанову, — Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить вимоги, що відповідають чинному законодавству.

Цю настанову введено вперше у зв'язку з прийняттям Європейською Комісією 22.11.2017 р. Настанови з GMP ATMPs [1]. У Європейському Союзі (ЄС) правовою основою для розробки настанови «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products», що введено до частини IV Настанови з GMP ЄС [3], є ст. 5 Регламенту (ЕС) 1394/2007 [4]. Виробники лікарських засобів передової терапії повинні були виконувати положення Настанови з GMP ATMPs не пізніше 22 травня 2018 р.

У частині IV Настанови з GMP ЄС викладені принципи та правила GMP, застосовні до виробництва лікарських засобів передової терапії, до яких віднесено лікарські засоби для генної терапії (gene therapy medicinal products), лікарські засоби для терапії соматичними клітинами (somatic cell therapy medicinal products) та препарати тканинної інженерії (tissue engineered products) (див. ст. 2 Регламенту (ЕС) 1394/2007 [4]). Інші нормативні документи, що регламентують в ЄС вимоги GMP для лікарських препаратів, не можуть бути застосовані для виробництва лікарських засобів передової терапії, якщо це спеціально не зумовлено в настанові «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» [1].

Цю настанову також введено у зв'язку з тим, що прийнята МОЗ України актуалізована Настанова 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [2] передбачає частину 4 «Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії», яка складається з цієї настанови.

Усі редакційні зміни та доповнення, внесені в цю настанову в порівнянні з Настановою з GMP ATMPs [1], наведено в додатку НГ «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень».

Ця настанова придатна для організації виробництва лікарських засобів передової терапії відповідно до принципів і правил GMP, а також для аудиту, інспектування, сертифікації виробничих дільниць на відповідність GMP та ліцензування виробництва лікарських засобів передової терапії.

Ця настанова буде регулярно переглядатися відповідно до змін і доповнень, що вносяться до Настанови з GMP ATMPs [1].

НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ СТАНДАРТИЗАцІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Належна виробнича практика
Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE STANDARDIZATION MEDICINAL PRODUCTS

Good manufacturing practices
Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products

чинна від 24.12.2020 р.

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова встановлює положення належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії (*advanced therapy medicinal products — ATMPs*), включаючи зареєстровані лікарські засоби передової терапії та досліджувані лікарські засоби передової терапії, до яких відносять випробовувані препарати або препарати порівняння у клінічних дослідженнях.

Ця настанова входить до частини 4 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Ця настанова застосовна виключно для лікарських засобів передової терапії і не застосовна до інших лікарських засобів. Інші документи, що містять вимоги GMP для лікарських засобів, не застосовні до лікарських засобів передової терапії, якщо це спеціально не зазначено в цій настанові.

Ця настанова застосовна до виробництва лікарських засобів передової терапії, що виробляються в Україні для клінічних досліджень, продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до лікарських засобів передової терапії, що імпортуються в Україну.

Цю настанову застосовують для побудови фармацевтичної системи якості та організації належного виробництва лікарських засобів передової терапії; для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств — виробників лікарських засобів передової терапії.

Ця настанова поширюється на підприємства — виробники лікарських засобів передової терапії в Україні, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, а також відповідні підприємства-виробники, продукція яких імпортується в Україну.

Ця настанова придатна для організації виробництва лікарських засобів передової терапії згідно з принципами та правилами GMP, а також для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації виробничих дільниць на відповідність GMP та ліцензування виробництва лікарських засобів передової терапії.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

ДСТУ ISO 14644-1:2009 Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря (ISO 14644- 1:1999, IDT)

ДСТУ ISO 14644-2:2009 Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 2. Вимоги до контролювання й моніторингу для підтвердження відповідності ДСТУ ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000, IDT)

Державна Фармакопея України: в 3 т. — 2-ге вид. — Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці

European Pharmacopoeia. 10th ed. EDQM. Strasbourg : Council of Europe; 2020.

https://pheur.edqm.eu/subhome/10-3

Національне пояснення. Європейська Фармакопея. 10-те вид. EDQM. Страсбург: Рада Європи; 2020.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

Національне пояснення. Директива 2001/83/ЕС Європейського Парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 р. про звід законів Співтовариства щодо лікарських засобів для людини.

Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. — European Commission, Brussels, 22.11.2017.

Національне пояснення. Правила зі спеціальної належної виробничої практики для лікарських засобів передової терапії. — Європейська Комісія, Брюсель, 22.11.2017.

EudraLex. — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. — Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Національне пояснення. EudraLex. — Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. — Том 4. — Настанови ЄС з належної виробничоъ практики лікарських засобів для людини та застосування в ветеринарії.

Regulation (EC) № 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) № 726/2004

Національне пояснення. Регламент (ЕС) № 1394/2007 Європейського Парламенту та Ради від 13 листопада 2007 р. про лікарські засоби передової терапії та внесення змін до Директиви 2001/83/ЕС та Регламент (ЕС) № 726/2004.

Regulation (EU) № 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

Національне пояснення. Регламент (EU) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. про клінічні дослідження лікарських засобів для використання людиною та скасування Директиви 2001/20/ЕС.

Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells

Національне пояснення. Директива 2004/23/ЕС Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 р. про встановлення стандартів якості та безпеки стосовно здавання, одержання, випробування, консервації, зберігання та дистрибуції тканин і клітин людини.

ISO 14644-1:2002 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness

Національне пояснення. ИСО 14644-1:2004 Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища — Частина 1: Класифікація чистоти повітря

ISO 14644-2:2000 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continuet compliance with ISO 14644-1

Національне пояснення. ІСО 14644-2:2000 Чисті приміщення і пов'язані з ними контрольовані середовища — Частина 2: Вимоги до контролювання й моніторингу для підтвердження відповідності ДСТУ ISO 14644-1

Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 of November 2008, concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products

Національне пояснення. Регламент Комісії (ЕС) № 1234/2008 від 24 листопада 2008 р. стосовно перевірки змін щодо положень торгових ліцензій на лікарські засоби для людини та лікарських засобів для застосування у ветеринарії.

EudraLex. — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. — Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File. — European Commission, Brussels, SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064603

Національне пояснення. EudraLex. — Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. — Том 4. — Настанови ЄС з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування в ветеринарії. Пояснювальні записки з підготовки досьє виробничої дільниці. — Європейська Комісія, Брюссель, SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064603.

Directive 2002/98 of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC

Національне пояснення. 2002/98 Європейського парламенту та Ради від 27 січня 2003 р., про встановлення стандартів якості та безпеки збору, аналізу, обробки, зберігання та розподілення крові людини та компонентів крові, яка доповнює Директиву 2001/83/ЕС.

EMA/410/01 Rev. 3 Note for Guidance Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (2011/C 73/01)

Національне пояснення. EMA/410/01 Rev. 3 Настанова з мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії (2011/C 73/01).

Довідкові джерела інформації наведено в додатку НВ «Бібліографія».

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Наведені в цьому розділі визначення застосовують до термінів, які використовуються в цій настанові. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведені на підставі [1].

1. Лікарський засіб передової терапії *(Advanced Therapy Medicinal Product — ATMP)*

Лікарські препарати для генної терапії, лікарські препарати для терапії соматичними клітинами та препарати тканинної інженерії.

1. У ст. 2 Регламенту (ЕС) № 1394/2007 застосовують такі визначення:

а) «Лікарський засіб передової терапії» означає будь-який з наведених нижче лікарських засобів для людини:

– лікарський препарат для генної терапії;

Національна примітка. У частині IV додатка I до Директиви 2001/83/ЕС наведено таке визначення:

«Лікарський препарат для генної терапії — це біологічний лікарський препарат з такими характеристиками:

a) містить у складі діючу речовину, яка містить або складається з рекомбінантної нуклеїнової кислоти, що використовують або вводять людині з метою регулювання, відновлення, заміни, додавання або видалення послідовності генів;

b) його терапевтичний, профілактичний або діагностичний ефект безпосередньо пов'язаний з рекомбінантною нуклеїновою кислотою, яку він містить, або продуктом експресії генів певної послідовності.

До лікарських препаратів для генної терапії не належать вакцини проти інфекційних захворювань».

– лікарський препарат для терапії соматичними клітинами;

Національна примітка. У частині IV додатка I до Директиви 2001/83/ЕС наведено таке визначення:

«Лікарські препарати для терапії соматичними клітинами — це біологічні лікарські препарати з такими характеристиками:

a) містять або складаються з клітин чи тканин, які піддаються суттєвим маніпуляціям таким чином, що біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості, що мають значення для передбачуваного клінічного застосування, змінюються, або з клітин чи тканин, які не призначені для використання з однією і тією ж функцією(-ями) у реципієнта і донора;

b) при їх використанні або введенні людині з метою лікування, профілактики або діагностики захворювань володіють властивістю проявляти фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію на клітини і тканини».

– препарат тканинної інженерії, як визначено в пункті b.

b) «Препарат тканинної інженерії» означає препарат, що:

– містить інженерні клітини або тканини або складається з них, і
– представлений як такий, що має властивості тканини людини, або використовується у людини, або вводиться людині з метою регенерації, відновлення або заміни тканин людини.

Препарат тканинної інженерії може містити клітини або тканини людського або тваринного походження, або ті й інші разом. Клітини або тканини можуть бути життєздатними або нежиттєздатними. Він також може містити додаткові речовини, такі як клітинні продукти, біомолекули, біоматеріали, хімічні речовини, скаффолди або матриці.

Це визначення не поширюється на препарати, які містять виключно нежиттєздатні клітини та/або тканини людини або тварини (чи складаються з них) та які не містять будь-яких життєздатних клітин або тканин, а також не виявляють головним чином фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію.

c) Клітини або тканини вважають «продуктом інженерії», якщо вони відповідають хоча б одній з наступних умов:

– клітини або тканини зазнали суттєвих маніпуляцій, щоб були досягнуті біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості, необхідні для регенерації, відновлення чи заміни, для яких вони призначені. Маніпуляції, які не вважають суттєвими маніпуляціями, перелічені в Додатку I Регламенту (ЕС) № 1394/2007 *(див. також нижче визначення терміна 22 «суттєва маніпуляція»)*,
– клітини або тканини не призначені для використання з метою забезпечення у реципієнта такої самої основної функції або функцій, як і у донора.

d) «Комбінований лікарський засіб передової терапії» означає лікарський засіб передової терапії, що відповідає наступним умовам:

– він має включати як невід'ємну частину препарату один чи декілька медичних виробів або один чи декілька активних імплантованих медичних виробів;

Національна примітка. У ст. 1(2)(a) Директиви 93/42/ЕЕС [19] наведено таке визначення терміна «виріб медичного призначення»:

«Медичні вироби — це будь-який інструмент, апарат, прилад, програмне забезпечення, матеріал або інший предмет, використовувані самостійно або в комбінації разом з аксесуарами, у тому числі з будь-яким програмним забезпеченням, призначеним його виробником для використання спеціально у діагностичних та/або терапевтичних цілях і необхідним для належного застосування виробу, що призначений виробником для використання у людей з метою:

– діагностики, профілактики, моніторингу, лікування захворювання або полегшення його симптомів;
– діагностики, моніторингу, лікування, полегшення наслідків травми або компенсації фізичного недоліку;
– дослідження, заміни або модифікації анатомічної будови або фізіологічного процесу;
– контролю зачаття, –

і основна функція якого в тілі або на тілі людини не забезпечується за допомогою фармакологічних, імунологічних або метаболічних засобів, але такі засоби можуть сприяти його функції».

У ст. 1(2)(c) Директиви 90/385/ЕС [20] наведено таке визначення терміна «активний імплантований медичний виріб»:

«Активний імплантований медичний виріб — це будь-який активний медичний виріб, що має бути повністю або частково введений в організм людини хірургічним або медичним способом, або шляхом медичного втручання через природний отвір тіла та що має залишатися там після процедури».

При цьому 1(2)(b) Директиви 90/385/ЕС [20] наведено таке визначення терміна «активний медичний виріб»:

«Активний медичний виріб — це будь-який медичний виріб, функціонування якого забезпечується за допомогою джерела електричної енергії або джерела будь-якої енергії, за винятком тієї, що генерується безпосередньо людським тілом або силою тяжіння»:

– його частина, представлена клітинами або тканинами, має містити життєздатні клітини або тканини, або
– його частина, представлена клітинами або тканинами, що містить нежиттєздатні клітини або тканини, має бути здатна виявляти в організмі людини дію, яку можна вважати первинною стосовно дії зазначених пристроїв.

2. Якщо препарат містить життєздатні клітини або тканини, основним видом дії препарату вважають фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію цих клітин або тканин.

3. Лікарський засіб передової терапії, що містить як аутологічні (які походять від самого пацієнта), так і алогенні (які надходять від іншої людини) клітини або тканини, слід розглядати як для алогенного використання.

4. Препарат, що відповідає визначенню препарату тканинної інженерії і визначенню лікарського засобу для терапії соматичними клітинами, слід розглядати як препарат тканинної інженерії.

5. Препарат, що відповідає визначенню:

– лікарський препарат для терапії соматичними клітинами або препарат тканинної інженерії, та

– лікарський препарат для генної терапії,

слід розглядати як лікарський препарат для генної терапії.

2. **Тварини** *(animals)*

– ***Тварина-засновник*** *(founder animal)*

Тварини, від яких походять виведені тварини-джерела/тварини-донори.

– ***Вільний від специфічних патогенів*** *(Specified pathogen free — SPF)*

Використовувані для виробництва або контролю якості лікарських засобів передової терапії матеріали тваринного походження (наприклад курячі ембріони або культури клітин), отримані з груп (наприклад зграї або стада/табуни) тварин, вільних від специфічних патогенів. Такі зграї або стада/табуни — це групи тварин, що мешкають у спільному навколишньому середовищі зі своїми доглядачами, які не контактують з тваринами, що не належать до SPF-груп.

3. **повітряний шлюз** *(air-lock)*

Обмежений простір з двома або кількома дверима між двома або кількома приміщеннями, наприклад, різних класів чистоти, що служить для контролю потоку повітря між цими приміщеннями, коли в них необхідно ввійти. Повітряний шлюз призначається й використовується для переміщення як людей, так і речей.

4. **Зона** *(area)*

«Зона» — це простір. Спеціальний комплекс приміщень всередині будівлі, що призначений для виготовлення будь-якої однієї продукції або декількох видів продукції та обладнаний загальною системою обробки повітря.

– ***Чиста зона*** *(clean area)*

Зона, яку проектували, технічно обслуговують і контролюють для запобігання контамінації частинками та мікроорганізмами. Положення щодо кваліфікації чистих приміщень й установок очищення повітря наведені в стандартах ISO серії 14644 та *ДСТУ ISO серії 14644*.

– ***Критична чиста зона*** *(critical clean area)*

Зона, де продукція зазнає впливу навколишнього середовища.

– ***Оточуюча чиста зона*** *(background clean area)*

Навколишнє середовище в безпосередній близькості до критичної чистої зони.

– ***Ізольована зона*** *(contained area)*

Зона, яка побудована й експлуатована таким чином (і обладнана відповідними системами обробки та фільтрації повітря), щоб запобігти контамінації зовнішнього навколишнього середовища біологічними агентами зсередини зони.

– ***Відокремлена зона*** *(segregated area)*

Відокремлена зона на виробничій дільниці — це зона, для якої передбачені окремі засоби кріозберігання, окремий комплекс виробничих приміщень з окремою системою обробки повітря (HVAC), обмеження стосовно пересування персоналу й обладнання (без відповідних заходів деконтамінації), а також спеціально призначене обладнання, використовуване виключно для виготовлення продукції одного виду зі специфічним профілем ризиків.

5. **Нерозфасована продукція** *(bulk product)*

Будь-яка продукція, що пройшла всі стадії технологічного процесу за винятком остаточного пакування.

6. **Виробництво за принципом кампаній** *(campaigned manufacture)*

Послідовне виробництво ряду серій тієї самої продукції протягом певного періоду за умови суворого дотримання прийнятих заходів контролю перед переходом на виробництво ін-

шої продукції. Використання того самого обладнання для різної продукції можливе тільки за умови запровадження належних заходів контролю.

7. **Банк клітин** *(cell bank)*

– ***Система банку клітин*** *(cell bank system)*

Це система, за допомогою якої виготовляють послідовні серії продукції з використанням клітинних культур, що походять з одного головного банку клітин (характеризується ідентичністю клітинної лінії і повною відсутністю контамінації). Для приготування робочого банку клітин використовують певне число контейнерів з головного банку клітин. Систему банку клітин валідують щодо кількості пасажів або числа подвоєнь популяції понад кількість пасажів, якої досягають під час рутинного технологічного процесу.

– ***Головний банк клітин*** *(master cell bank)*

Культура клітин (цілком охарактеризована), що розподілена в контейнери за одну операцію, яку оброблюють разом таким чином, щоб забезпечити однорідність, і яку зберігають таким способом, що забезпечити стабільність. Головний банк клітин використовують для створення всіх робочих банків клітин.

– ***Робочий банк клітин*** *(working cell bank)*

Культура клітин, що походить з головного банку клітин і призначена для підготовки клітинних культур, використовуваних у технологічному процесі.

8. **Клітинний штам** *(cell stock)*

Первинні клітини, які розмножилися до заданої кількості клітин, що будуть становити аліквоту й використовуватися як вихідний матеріал для виробництва обмеженої кількості серій лікарського засобу передової терапії на основі клітин.

9. **чисте приміщення** *(clean room)*

Приміщення, що проектували, технічно обслуговують і контролюють для запобігання контамінації продукції частинками та мікроорганізмами. Таке приміщення відтворюваним чином відповідає вимогам щодо чистоти повітря відповідно до класифікації.

10. **Валідація очищення** *(cleaning validation)*

Див. підрозділ 10.2.

11. **Верифікація очищення** *(cleaning verification)*

Збір доказів за допомогою відповідного аналізу після виробництва кожної серії/проведення кампанії, щоб показати, що кількість забруднюючих речовин, залишків попереднього препарату або миючих засобів була зменшена до рівня, який нижче заздалегідь встановленого граничного значення.

12. **Закрита система** *(closed system)*

Виробнича система, яку спроектували й експлуатують таким чином, щоб уникнути впливу середовища приміщення на продукцію або матеріал. У закриту систему можна вводити матеріали, але таке введення слід виконувати так, щоб уникнути впливу середовища приміщення на продукцію (наприклад через стерильні з'єднувачі або системи для злиття).

Може виникнути необхідність відкривання закритої системи (наприклад для встановлення фільтра або виконання з'єднання), однак до використання у процесі її слід повернути у статус закритої системи шляхом запровадження стадій дезінфекції або стерилізації.

13. **Ізолятор** *(isolator)*

Деконтамінований блок, що постачається повітрям з якістю відповідно до класу А (ISO 5) або вищою; він забезпечує безкомпромісну постійну ізоляцію внутрішнього про-

стору від зовнішнього середовища (наприклад від повітря оточуючого чистого приміщення й персоналу).

14. **проміжна продукція** *(intermediate product)*

Частково оброблений матеріал, що має пройти подальші виробничі стадії до того, як стане нерозфасованою продукцією.

15. **Замовлення на виробництво** *(manufacturing order)*

Документ, що містить заяву спонсора на виробництво певного препарату. Документ має бути однозначним з посиланнями, за необхідності, на досьє специфікацій на препарат і відповідний протокол клінічного дослідження.

16. **Досьє специфікацій на препарат** *(product specification file)*

Досьє, яке містить документи або посилання на відповідні документи, що містять специфікації, інструкції та іншу інформацію, необхідну для складання виробництва досліджуваного лікарського засобу та проведення сертифікації серії. Конкретний зміст досьє пояснено в підрозділі 6.2.

17. **Кваліфікація приміщень та обладнання** *(qualification of premises and equipment)*

Див. підрозділ 10.1.

18. **Кваліфікація постачальників** *(qualification of suppliers)*

Процес, призначений для гарантування придатності постачальників. Кваліфікацію постачальників слід здійснювати різними способами (наприклад за допомогою анкет стосовно якості, аудитів тощо).

19. **Сировина** *(raw materials)*

Будь-які інші речовини, що використовують для виготовлення або екстракції діючої(-их) речовини (речовин), але з яких цю діючу речовину безпосередньо не отримують, наприклад, реактиви, поживні середовища, ембріональна теляча сироватка, необхідні для хроматографії добавки та буфери тощо.

Національна примітка. Термін і визначення наведені в додатку до Директиви 2001/83/ЕС [5].

20. **Статус приміщення** *(room status)*

– ***В оснащеному стані*** *(at rest)*

«Оснащений стан» — це стан, коли системи нагрівання, вентиляції та кондиціювання повітря й установки функціонують, але без персоналу та з вимкненим обладнанням. Граничні значення для кількості частинок мають бути досягнуті через короткий «період очищення» протягом близько 15–20 хв після завершення операцій.

– ***В експлуатованому стані*** *(in operation)*

«Експлуатований стан» — це стан, коли все обладнання й установки функціонують, а персонал працює згідно з процедурою виробництва.

21. **посівна культура** *(seed lot)*

– ***Система посівної культури*** *(seed lot system)*

Це система, відповідно до якої послідовні серії продукції виготовляють з однієї й тієї самої головної посівної культури при даній кількості пасажів. Для рутинного виробництва робочу посівну культуру готують з головної посівної культури. Готову продукцію, отриману з робочої посівної культури, не слід піддавати більшій кількості пасажів з головної посівної культури, аніж ту, яка за результатами клінічних досліджень визнана задовільною щодо безпеки й ефективності. Походження та кількість пасажів головної посівної культури та робочої посівної культури протоколюють.

– ***Головна посівна культура*** *(master seed lot)*

Культура мікроорганізмів (вірусів або бактерій), яка розподілена з однієї нерозфасованої культури в ємності за одну операцію таким чином, щоб забезпечити однорідність, запобігти контамінації та гарантувати стабільність.

– ***Робоча посівна культура*** *(working seed lot)*

Культура мікроорганізмів (вірусів або бактерій), яка походить з головної посівної культури і призначена для використання у виробництві.

22. **Суттєва маніпуляція** *(substantial manipulation)*

Суттєві маніпуляції — це маніпуляції, яких зазнали клітини або тканини, щоб були досягнуті біологічні характеристики, фізіологічні функції або структурні властивості, необхідні для регенерації, відновлення чи заміни, для яких вони призначені. Суттєвими маніпуляціями не вважають такі маніпуляції (див. додаток I Регламенту (ЕС) № 1394/2007): різання, шліфування, формування, центрифугування, просочування розчинами антибіотиків або антимікробних речовин, стерилізація, опромінення, сепарація, концентрування або очищення клітин, фільтрація, ліофілізація, заморожування, кріоконсервація, вітрифікація.

Національна примітка. Критерій суттєвої маніпуляції викладено у ст. 2(1) Регламенту (ЕС) № 1394/2007. Додаткові положення з його застосування наведені в Аналітичній доповіді щодо класифікації лікарських засобів передової терапії Комітету з передової терапії (див. [21] у додатку НВ «Бібліографія»).

23. **Вихідні матеріали** *(starting materials)*

Усі матеріали, з яких виробляють або екстрагують діючу речовину.

Для біологічних лікарських препаратів вихідні матеріали означають будь-яку субстанцію біологічного походження, наприклад, мікроорганізми, органи й тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров або плазма) людського або тваринного походження, а також біотехнологічні клітинні конструкції (клітинні субстрати, незалежно від того, є вони рекомбінантними чи ні, включаючи первинні клітини).

Національна примітка. Визначення терміна наведене у частині IV додатка Директиви 2001/83/ЕС.

ПОЗНАЧЕННЯ ТА СКОРОЧЕННЯ

ГМО	генетично модифікований організм
НД	нормативний документ
ДМСО	диметилсульфоксид
ДСТУ	національний стандарт України
ДФУ	Державна Фармакопея України
ЄС	Європейський Союз або Європейське Співтовариство
КУО	одиниці (мікроорганізмів), які утворюють колонії
ATMPs	advanced therapy medicinal products (лікарські засоби передової терапії)
DQ	design qualification (кваліфікація проекту)
EC	European Community (Європейське Співтовариство)
EEA	European Economic Area (Європейська економічна зона)
EMA	European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
EU	European Union (Європейський Союз)
GMP	good manufacturing practice (належна виробнича практика)
HVAC	heating, ventilation and air conditioning (нагрівання, вентиляція та кондиціонування повітря)
IQ	installation qualification (кваліфікація монтажу)
	International Organization for Standardization (Міжнародна організація зі стандартизації)
	monoclonal antibodies (моноклональні антитіла)
	Official Journal of the European Union (Офіційний журнал Європейського Союзу)
	operational qualification (кваліфікація функціонування)
	European Pharmacopoeia (Європейська Фармакопея)
	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (Система співробітництва фармацевтичних інспекцій)
	performance qualification (кваліфікація експлуатаційних властивостей)
	risk-based approach (підхід, заснований на оцінюванні ризиків)
	Qualified Person (Уповноважена Особа)
	standard operational procedure (стандартна робоча методика)
	specific pathogen free (вільний від специфічних патогенів)
	Transmissible Spongiform Encephalophathy (трансмісивна губчаста енцефалопатія)

1. ВСТУП

1.1. *Пояснення щодо* сфери застосування

1.10. Відповідність правилам належної виробничої практики (GMP) є обов'язковою для всіх лікарських засобів, на які отримано *реєстраційні посвідчення*. Виробництво досліджуваних лікарських засобів так само слід здійснювати відповідно до правил GMP. Лікарські засоби передової терапії, *які виготовляють в лікувальних закладах на нерегулярній основі та призначають пацієнтам згідно з чинним законодавством України*[1] (так званий «виняток для лікарень»), мають бути вироблені за стандартами якості, еквівалентними стандартам якості для виробництва лікарських засобів передової терапії, на які видано *реєстраційні посвідчення*.

1.11. Європейська Комісія була зобов'язана розробити Правила зі спеціальної належної виробничої практики для лікарських засобів передової терапії (advanced therapy medicinal products — ATMPs) відповідно до ст. 5 Регламенту (ЕС) № 1394/2007[2], а також була уповноважена прийняти та опублікувати детальні правила з належної виробничої практики, що є застосовними до досліджуваних лікарських засобів відповідно до ст. 63(1) Регламенту (EU) № 536/2014[3].

Ця настанова гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» і прийнята МОЗ України згідно з чинним законодавством України.

1.12. У цій настанові викладено вимоги GMP, що слід застосовувати під час виробництва ATMPs, на які отримано *реєстраційні посвідчення*, а також ATMPs, що використовують в умовах клінічних досліджень. Ця настанова застосовна тільки до лікарських засобів передової терапії і не застосовна до інших лікарських засобів. У свою чергу, *детальні правила GMP щодо зареєстрованих лікарських засобів і досліджуваних лікарських засобів, які викладено в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», як і в ЄС,* детальні правила, про які йдеться у другому параграфі статті 47 Директиви 2001/83/ЕС[4] та статті 63(1) Регламенту (EU) № 536/2014, не застосовують до лікарських засобів передової терапії, якщо в цій настанові не міститься спеціальне посилання на ці правила.

1.13. У тексті цієї настанови термін «лікарський засіб передової терапії» («ATMP») слід відносити як до лікарських засобів передової терапії, на які отримано *реєстраційні посвідчення*, так і до лікарських засобів передової терапії, що є досліджуваними препаратами або препаратами порівняння в клінічному дослідженні (тобто до досліджуваних лікарських засобів передової терапії). Якщо окремі положення застосовні лише до лікарських засобів передової терапії, на які отримано *реєстраційні посвідчення*, використовується термін «*зареєстровані лікарські засоби передової терапії*». Якщо окремі положення є застосовними лише до досліджуваних лікарських засобів передової терапії, використовується термін «досліджувані лікарські засоби передової терапії» («досліджувані ATMPs»).

1.14. Жодні положення в цій настанові (у тому числі підхід, що заснований на оцінюванні ризиків) не слід вважати обмеженням положень *реєстраційних документів* або *досьє досліджуваного лікарського засобу*. Однак слід визначити, що в процедури й інформацію, наведені у досьє досліджуваного лікарського засобу, можуть бути внесені несуттєві зміни без попереднього узгодження з компетентними уповноваженими органами[5]. У цьому до-

[1] *~~У ЄС вимо~~ги до таких лікарських засобів встановлені у ст. 3(7) Директиви 2001/83/ЕС (див. [5] у додатку НВ «Бібліографія»).*
[2] *Див. [4] у додатку НВ «Бібліографія».*
[3] *Див. [6] у додатку НВ «Бібліографія».*
[4] *Див. [3] у додатку НВ «Бібліографія».*
[5] *У ЄС це положення передбачене Регламентом (EU) № 536/2014.*

кументі термін «*досьє досліджуваного лікарського засобу*» слід розуміти як такий, що допускає внесення несуттєвих змін до досьє досліджуваного лікарського засобу.

1.15. Ця настанова не призначена встановлювати жодні обмеження для розробки нових концепцій нових технологій. У цьому документі описано стандартні очікування, але виробники можуть реалізовувати альтернативні підходи, якщо доведено, що альтернативний підхід може забезпечити досягнення тієї самої мети. Усі внесені зміни мають узгоджуватися з необхідністю забезпечення якості, безпеки й ефективності продукції, а також її простежуваності. Додатково слід наголосити на необхідності дотримання положень *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

Роль власника *реєстраційного посвідчення*/спонсора

1.16. Щоб виробник мав змогу виконувати вимоги GMP, необхідно співробітництво між виробником та власником *реєстраційного посвідчення* (або, у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії, між виробником і спонсором).

1.17. Виробник має забезпечити дотримання специфікацій та інструкцій, що надані спонсором/власником *реєстраційного посвідчення*. Спонсор/власник реєстраційного посвідчення має гарантувати, що надані виробнику специфікації/інструкції відповідають положенням *досьє досліджуваного лікарського засобу/реєстраційної документації*. Слід негайно повідомляти про внесені до них зміни.

1.18. Важливо, щоб власники *реєстраційних посвідчень*/спонсори швидко повідомляли виробнику всю інформацію стосовно процесу виробництва, а також інформацію, що може мати вплив на якість, безпеку й ефективність лікарського засобу тощо (наприклад історію лінії клітин). Повідомлювана інформація, що стосується справи, має бути вичерпною.

1.19. У свою чергу, виробники мають надавати власнику *реєстраційного посвідчення*/спонсору всю інформацію, що вони отримують під час здійснення діяльності з виробництва, і що стосується якості, безпеки або ефективності лікарського засобу.

1.20. Слід визначити в письмовому вигляді обов'язки власника *реєстраційного посвідчення*/спонсора стосовно виробника й навпаки. У випадку досліджуваних препаратів угода між спонсором і виробником має містити спеціальні положення про обмін звітами про інспектування й обмін інформацією з питань якості.

1.2. Загальні принципи

1.21. Якість відіграє велику роль у профілі безпеки й ефективності лікарських засобів передової терапії. Обов'язок виробника лікарського засобу передової терапії — впровадити належні заходи для забезпечення якості продукції (так звана «фармацевтична система якості»).

Фармацевтична система якості

1.22. «Фармацевтична система якості» — це загальна сукупність заходів, спрямованих на забезпечення того, щоб лікарські засоби мали якість, необхідну для їх призначення.

1.23. Під час розроблення фармацевтичної системи якості необхідно враховувати розмір компанії та складність її діяльності. До забезпечення ефективності фармацевтичної системи якості слід активно залучати вище керівництво компанії. Хоча відповідні аспекти можуть охоплювати всю компанію, ефективність фармацевтичної системи якості, як правило, демонструють на рівні виробничої дільниці.

1.24. Дотримання належної виробничої практики (GMP) є суттєвою складовою фармацевтичної системи якості. Зокрема, за допомогою фармацевтичної системи якості необхідно гарантувати, що:

і) персонал пройшов відповідне навчання та є чітке розподілення відповідальності;

ii) приміщення й обладнання відповідають їх призначенню та здійснюється їх належне технічне обслуговування;

iii) наявна адекватна система документації для забезпечення того, що для матеріалів, проміжної продукції, нерозфасованої та готової продукції встановлено відповідні специфікації, а також, що процес виробництва є ясним і зрозумілим, і що ведуть відповідні протоколи;

iv) виробничий процес є належним для забезпечення відтворюваного виготовлення (відповідає даній стадії розробки), якості продукції та її відповідності необхідним специфікаціям;

v) наявна система контролю якості, яка функціонально незалежна від виробництва;

vi) існує порядок заходів для перспективної оцінки запланованих змін та їх затвердження перед їх впровадженням з урахуванням регуляторних вимог (наприклад процедура внесення змін у разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії або процедура отримання дозволу для суттєвих модифікацій клінічного дослідження у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії), а також для оцінки впроваджених змін;

vii) дефекти якості та відхилення у ході процесу виявляють якомога раніше, їх причини розслідують і запроваджують відповідні коригувальні та/або запобіжні заходи; та

viii) введені відповідні системи для забезпечення простежуваності лікарських засобів передової терапії, вихідної сировини й критичних матеріалів.

1.25. Важливим є постійне оцінювання ефективності системи забезпечення якості. Результати визначення параметрів, які віднесені до показників якості або до критичних параметрів, слід відстежувати за тенденціями й перевіряти, щоб упевнитися, що вони узгоджуються між собою. Виробник має проводити самоінспекції (як складову фармацевтичної системи якості) з метою нагляду за її функціонуванням і виконанням правил належної виробничої практики, а також для пропонування необхідних коригувальних заходів та/або запобіжних дій. Необхідно вести протоколи таких самоінспекцій і всіх вжитих після них коригувальних заходів.

1.26. У разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії необхідно щорічно проводити огляди якості, щоб перевірити адекватність і відтворюваність існуючих процесів та виявити всі тенденції й визначити можливості для поліпшення продукції та/або процесів. Масштаб оглядів якості слід визначати на підставі обсягу виробленої продукції, а також з огляду на те, чи були внесені зміни до виробничого процесу (наприклад, якщо вироблена велика кількість серій/велика кількість продукції, огляд якості має бути більш широким, ніж у разі невеликої кількості серій/малого обсягу продукції; якщо протягом відповідного року були внесені зміни у виробничий процес, огляд якості так само має бути більш широким, ніж у разі, коли змін не було). Огляди якості можна групувати за видом продукції, якщо це науково обґрунтовано.

1.27. Виробник, а також власник *реєстраційного посвідчення* (якщо це різні юридичні особи) має оцінити результати огляду та визначити необхідність коригувальних та/або запобіжних дій.

2. ПІДХІД, ЗАСНОВАНИЙ НА ОЦІНЮВАННІ РИЗИКІВ

2.1. Вступ

2.10. Лікарські засоби передової терапії — це складні препарати, і ризики можуть відрізнятися залежно від виду продукції, природи/показників вихідних матеріалів та рівня складності виробничого процесу. Також визнано, що готовому препарату певною мірою може бути притаманна варіабельність внаслідок використання біологічних матеріалів та/або складних етапів обробки (наприклад вирощування клітин, маніпуляції з метою змі-

ни функцій клітин тощо). Окрім того, виробництво й випробування аутологічних лікарських засобів передової терапії (та алогенних препаратів у разі підхожого донора) зумовлюють специфічні завдання, тому стратегії, запроваджувані для забезпечення високого рівня якості, мають бути адаптовані з огляду на обмеження виробничого процесу, невеликий розмір серій і варіабельність, що властива вихідній сировині.

2.11. Лікарські засоби передової терапії знаходяться на передовому рубежі наукових інновацій; у цій сфері спостерігаються швидкі зміни технологій, що також впливає на виробничі процеси. Зокрема, з'являються нові моделі виробництва для вирішення специфічних завдань стосовно лікарських засобів передової терапії (наприклад децентралізоване виробництво аутологічних препаратів). Окрім того, лікарські засоби передової терапії також часто розробляють в академічних або клінічних установах, системи якості яких відрізняються від систем, що є обов'язковими під час виробництва традиційних лікарських засобів.

2.12. Наслідком є те, що при встановленні вимог GMP, застосовних до лікарських засобів передової терапії, необхідно визнати певний рівень гнучкості, щоб виробник лікарського засобу передової терапії міг запроваджувати заходи, які є найбільш придатними з огляду на специфічні характеристики виробничого процесу та продукції. Це особливо важливо у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії, перш за все на ранніх стадіях клінічних досліджень (фаза I та фаза I/II), внаслідок часто неповного знання про препарат (наприклад про його активність), а також зміни рутинних процедур (з метою коректування виробничого процесу відповідно до поглиблення знань про препарат).

2.2. Застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, виробниками лікарських засобів передової терапії

2.13. Підхід, заснований на оцінюванні ризиків (risk-based approach — RBA), застосовний до всіх видів лікарських засобів передової терапії. Він застосовується однаковою мірою в установах усіх типів. Характеристики якості, безпеки й ефективності лікарських засобів передової терапії та дотримання вимог GMP мають бути гарантовані для всіх лікарських засобів передової терапії, незалежно від того, де вони розроблені: у медичному закладі, в академічній установі або на промисловому підприємстві.

2.14. Виробники несуть відповідальність за якість лікарських засобів передової терапії, що вони виробляють. Підхід, заснований на оцінюванні ризиків, дозволяє виробнику розробити організаційні, технічні й структурні заходи, що він запроваджує для дотримання вимог GMP і, таким чином, для забезпечення якості відповідно до ризиків, специфічних для продукції та виробничого процесу. Хоча підхід, заснований на оцінюванні ризиків, припускає гнучкість, він також ставить умову, що виробник несе відповідальність за впровадження заходів контролю/зниження ризиків, що необхідні з огляду на специфічні ризики з боку продукції та виробничого процесу.

2.15. Ризики якості, характерні для лікарських засобів передової терапії, значною мірою залежать від біологічних характеристик і походження клітин/тканин, біологічних характеристик векторів (наприклад здатності до реплікації або зворотної транскрипції) і трансгенів, рівня та характеристик експресованого білка (для препаратів генної терапії), властивостей інших компонентів неклітинного походження (сировини, матриць), а також виробничого процесу.

2.16. При визначенні найбільш доцільних у кожному випадку заходів контролю/зниження ризиків виробник лікарського засобу передової терапії має враховувати всі пов'язані з препаратом або виробничим процесом потенційні ризики на підставі всієї наявної інформації, включаючи оцінювання потенційних наслідків для якості, безпеки й ефективності препарату, а також інші ризики, пов'язані зі здоров'ям людей або з навколишнім середовищем. Коли виявляють нову інформацію, що може впливати на ризики, необхідно про-

вести оцінювання того, чи залишається стратегія контролю адекватною (наприклад комплекс застосованих заходів для контролю та зниження ризиків).

2.17. Оцінювання ризиків й ефективності заходів контролю та зниження ризиків має ґрунтуватися на наявних наукових знаннях і накопиченому досвіді. Зрештою, це оцінювання пов'язане із захистом пацієнтів.

2.18. Рівень зусиль і документації має бути відповідним ступеню ризику. Не завжди доречно й не завжди необхідно застосовувати офіційний процес управління ризиками (з використанням визнаних інструментів та/або внутрішніх процедур, наприклад, стандартних робочих процедур). Застосування неформального процесу управління ризиками (з використанням емпіричних інструментів та/або внутрішніх процедур) також можна вважати прийнятним.

2.19. Застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, може полегшити забезпечення відповідності, однак не усуває обов'язок виробника щодо дотримання відповідних регуляторних вимог та доведення того, що він зданий адекватно управляти ризиками, пов'язаними з продукцією/виробничим процесом. Так само, застосування такого підходу не замінює відповідної взаємодії з компетентними уповноваженими органами.

Досліджувані лікарські засоби передової терапії

2.20. Застосування вимог GMP до досліджуваних лікарських засобів передової терапії має на меті захистити суб'єктів клінічних досліджень; також це важливо для достовірності результатів клінічного дослідження, зокрема шляхом забезпечення постійної якості препарату, щоб на результати клінічного дослідження не впливали недоліки виробництва, і щоб зміни в препараті під час його розробки були належним чином задокументовані.

2.21. Важливо забезпечити можливість використання даних, отриманих на ранніх етапах клінічного дослідження, на подальших етапах розробки. Таким чином, необхідно мати функціонуючу систему якості для виробництва досліджуваних лікарських засобів передової терапії.

2.22. Якість і безпеку препарату необхідно забезпечувати з перших етапів розробки. Проте визнано, що рівень обізнаності про препарат зростає поступово, і що поступово зростатиме рівень зусиль з розробки та запровадження стратегії для забезпечення якості. Таким чином, очікується, що на подальших стадіях клінічного дослідження виробничі процедури й методи контролю ставатимуть більш деталізованими та досконалими.

2.23. Хоча відповідальність за застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, несе виробник, рекомендується звертатися за консультаціями до компетентних уповноважених органів у разі впровадження підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, для досліджуваних лікарських засобів передової терапії та, зокрема, у разі ранніх етапів клінічних випробувань. Застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, має відповідати умовам *досьє досліджуваного лікарського засобу*. Якщо застосовують підхід, заснований на оцінюванні ризиків, опис виробничого процесу та контролю процесу у *досьє досліджуваного лікарського засобу* має містити, за необхідності, пояснення стратегії виробника стосовно якості.

2.24. Стосовно аспектів, що конкретно не оговорені в *досьє досліджуваного лікарського засобу*, виробник зобов'язаний задокументувати підстави для застосовуваного підходу й навести обґрунтування того, що сукупність вжитих заходів є достатньою для забезпечення якості продукції. У зв'язку з цим слід нагадати, що альтернативні підходи стосовно пояснюваних у цій настанові вимог є прийнятними лише за умови, що за їх застосування можливо досягти тієї самої мети.

Зареєстровані лікарські засоби передової терапії

2.25. У разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, має відповідати умовам *реєстраційної документації*. При наданні опису виробничого процесу та контролю процесу у *заяві про реєстрацію* (або, залежно від обставин, у матеріалах заяви про внесення змін) слід приділити увагу специфічним характеристикам препарату/виробничого процесу, щоб обґрунтувати коригування/відхилення відносно стандартних очікувань. Тому стратегія стосовно конкретних обмежень, що можуть існувати з огляду на виробничий процес, у тому числі стосовно контролю сировини й вихідних матеріалів, технічних засобів та обладнання, випробувань і критеріїв прийнятності, валідації процесу, специфікацій при видачі дозволу на випуск або даних зі стабільності, має бути погоджена як складова частина *реєстраційної документації*.

2.26.Стосовно аспектів, що конкретно не оговорені в *реєстраційній документації*, виробник зобов'язаний задокументувати підстави застосовуваного підходу в разі впровадження підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, а також навести обґрунтування того, що сукупність вжитих заходів є достатньою для забезпечення якості продукції. У зв'язку з цим слід нагадати, що альтернативні підходи стосовно пояснюваних у цій настанові вимог є прийнятними лише за умови, що під час їх застосування можливо досягти тієї самої мети.

2.3. приклади застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків

2.27. Цей підрозділ містить неповний перелік прикладів, що ілюструють деякі можливості та обмеження підходу, заснованого на оцінюванні ризиків.

2.3.1. підхід, заснований на оцінюванні ризиків, стосовно вихідних матеріалів

2.28.Застосування підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, під час визначення стратегії для гарантування якості вихідних матеріалів, пояснюється в підрозділі 7.2.

2.29. При застосуванні підходу, заснованого на оцінюванні ризиків, необхідно, щоб виробник добре розумів роль вихідних матеріалів у виробничому процесі та, зокрема, тих властивостей вихідних матеріалів, що є ключовими для процесу виробництва й для якості готової продукції.

2.30. Крім того, важливо враховувати рівень ризику з боку сировини внаслідок притаманних їй властивостей (наприклад середовища з факторами росту порівняно з базовими середовищами, поживні середовища з цитокінами порівняно з базальними середовищами без цитокінів, вихідний матеріал тваринного походження порівняно з аутологічною плазмою тощо), або внаслідок її використання у виробничому процесі (більш високий ризик, якщо сировина контактує з вихідними матеріалами).

2.31. Нарешті необхідно оцінити, чи є стратегія контролю (наприклад кваліфікація постачальників, здійснення відповідних випробувань функціональних характеристик тощо) достатньою для усунення ризиків або для зниження їх до прийнятного рівня.

2.3.2. підхід, заснований на оцінюванні ризиків, стосовно стратегії випробувань

2.32. Визнано, що у деяких випадках неможливо здійснити випробування діючої речовини або готової продукції під час видачі дозволу на випуск, зокрема, з технічних причин (наприклад через неможливість здійснити випробування стосовно окремих компонентів, поєднаних у певних комбінованих препаратах), внаслідок обмеження у часі (наприклад через необхідність введення препарату негайно після закінчення виробництва), або внаслідок обмеженої кількості препарату, достатньої тільки для клінічної дози.

2.33. У таких випадках слід розробити відповідну стратегію контролю. Наприклад, можна розглянути такі варіанти:

2.34. • Випробування ключової проміжної продукції (замість готового препарату) або контроль у процесі виробництва (замість випробування серії для видачі дозволу на ви-

пуск), якщо можна довести придатність результатів таких випробувань для оцінки критичних показників якості готового препарату.

2.35. • Випробування у реальному часі у випадку матеріалів/продукції з коротким терміном зберігання.

2.36. • Посилена увага до валідації процесу. Якщо через нестачу матеріалів або дуже короткий термін зберігання можливість проведення контролю для видачі дозволу на випуск є обмеженою, ці обмеження необхідно компенсувати посиленою валідацією процесу (наприклад після випуску серії можна провести додаткові випробування, такі як визначення активності або контроль проліферації, результати яких можуть бути підтверджувальними даними для валідації процесу). Це може також стосуватися досліджуваних лікарських засобів передової терапії: хоча валідація процесу не є обов'язковою у разі досліджуваних лікарських засобів (див. підрозділ 10.3), вона може бути важливою, якщо рутинний контроль у процесі виробництва або випробування для видачі дозволу на випуск обмежені або неможливі.

2.37. Слід підкреслити, що стратегія випробування для видачі дозволу на випуск має відповідати умовам *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

2.38. Також можна розглянути такі приклади:

2.39. • Випробування на стерильність готового препарату згідно з загальною статтею 2.6.1 Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) *та/або Державної Фармакопеї України (ДФУ)* не завжди є можливим внаслідок недостатньої кількості наявних матеріалів, або є неможливим очікування остаточних результатів випробування до видачі дозволу на випуск продукції внаслідок короткого терміну зберігання або медичної необхідності. У таких випадках необхідно прийняти стратегію щодо гарантування стерильності. Наприклад, можна розглянути застосування альтернативних методів для одержання попередніх результатів у комбінації з випробуванням на стерильність середовищ або проміжної продукції у наступних (релевантних) точках часу.

2.40. Можна також розглянути застосування валідованих альтернативних швидких мікробіологічних методів. Наприклад, може бути прийнятним покладатися лише на альтернативні мікробіологічні методи відповідно до загальної ст. 2.6.27 Ph. Eur. *та/або ДФУ*, якщо це обґрунтовано з урахуванням специфічних характеристик препарату й пов'язаних з ними ризиків, а також за умови доказу придатності цього методу для конкретного препарату.

2.41. Якщо при видачі дозволу на випуск результати випробування препарату на стерильність відсутні, необхідно вжити відповідних заходів зі зниження ризиків, у тому числі інформування лікаря, який здійснює лікування (див. п. 11.3.2).

2.42. • Оскільки суспензії клітин не є прозорими розчинами, то є прийнятним замінити випробування на механічні включення перевіркою зовнішнього вигляду (наприклад кольору) за умови запровадження альтернативних заходів, таких як контроль на наявність частинок матеріалів (наприклад фільтрування розчинів вихідних матеріалів) і обладнання, використовуваного під час виробництва, або верифікація виробничого процесу за допомогою модельних зразків (без клітин) стосовно його здатності виробляти препарати з низьким вмістом частинок.

2.43. • Для препаратів з коротким терміном зберігання можна обґрунтувати відмову від програми подальшого дослідження стабільності.

2.3.3. Додаткові аспекти стосовно лікарських засобів передової терапії, що не піддають суттєвим маніпуляціям

2.44. Процеси виробництва лікарських засобів передової терапії, що не передбачають суттєвих маніпуляцій з клітинами/тканинами, як правило, пов'язані з нижчими ризика-

ми, ніж виробництво лікарських засобів передової терапії із залученням комплексу суттєвих маніпуляцій. Однак з цього не випливає, що процеси, які не визначені як «суттєва маніпуляція», не несуть ризиків, якщо особливо обробка клітин включає тривалий контакт клітин/тканин з навколишнім середовищем. Внаслідок цього необхідно провести аналіз ризиків стосовно конкретного виробничого процесу, щоб визначити заходи, необхідні для забезпечення якості продукції.

2.45. З метою зменшення адміністративного навантаження при застосуванні вимог GMP до лікарських засобів передової терапії, процес виробництва яких не передбачає суттєвих маніпуляцій, можна враховувати еквівалентні стандарти, застосовувані виробниками лікарських засобів передової терапії відповідно до іншої нормативно-правової бази. Наприклад, приміщення й обладнання, які належним чином валідовані для роботи з призначеними для трансплантації клітинами/тканинами відповідно до стандартів, що можуть вважатися порівнянними з викладеними в цій настанові нормами[6], не є необхідним піддавати валідації знову (для виробничої операції того самого типу).

2.46. Проте існують певні елементи GMP, призначені для забезпечення якості, безпеки й ефективності лікарських засобів передової терапії, які спеціально не відображені в документах іншої нормативно-правової бази та які, таким чином, мають відповідати вимогам, викладеним у цій настанові, навіть якщо виробничий процес не передбачає суттєвої маніпуляції. Зокрема, необхідно виконувати вимоги стосовно характеристики препарату (шляхом встановлення відповідних специфікацій), валідації процесу (положення стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії описані в підрозділі 10.3), контролю якості (згідно з умовами *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*) та сертифікації Уповноваженою Особою.

2.47. На лікарські засоби передової терапії, що виробляють і застосовують під час однієї хірургічної процедури, поширюється дія регуляторних положень щодо лікарських засобів передової терапії (включаючи, таким чином, дотримання GMP).

2.3.4. Додаткові аспекти стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії

2.48. Хоча у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії можуть бути обґрунтовані додаткові корективи щодо застосування GMP, слід підкреслити, що навіть в умовах клінічного дослідження необхідно забезпечити якість і безпеку препарату, а також його простежуваність.

2.49. Далі наведені приклади додаткових можливих коректив, що можуть бути прийнятними у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії:

2.50. Досліджувані лікарські засоби передової терапії слід виробляти за допомогою технічних засобів, що забезпечують якість повітря згідно з вимогами, встановленими у п. 4.3.2 та підрозділі 9.5, але у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії на дуже ранній фазі випробувань або при випробуваннях для перевірки концепції, як виняток, можливе виробництво препаратів у відкритій системі у критичній чистій зоні класу А з оточуючою чистою зоною класу С, якщо виконуються такі умови (всі разом):

і) Було проведено оцінювання ризиків і було доведено, що вжиті контрольні заходи є достатніми для забезпечення виробництва препарату належної якості. Крім того, у досьє досліджуваного лікарського засобу має бути описано стратегію контролю.

іі) Препарат призначений для лікування у разі загрози життю пацієнта, коли не існує терапевтичних альтернатив.

~~Наприклад~~, обмеження валідації приміщень/обладнання, що використовують для обробки клітин/тканин під час однієї хірургічної процедури (див. ст. 2(2) Директиви 2004/23 [10]) або для досліджень, не визнають порівнянним з нормами, встановленими за цією настановою. Тому перед виробництвом у таких приміщеннях лікарських засобів передової терапії необхідно провести валідацію приміщень і обладнання відповідно до вимог цієї настанови.

iii) Є згода з боку відповідних компетентних уповноважених органів (згода від експертів щодо клінічного дослідження й інспекторів виробничої дільниці).

2.51. На ранніх фазах клінічного дослідження (фази клінічного дослідження I та I/II), коли виробнича активність дуже низька, заходи з калібрування, технічного обслуговування, інспектування або перевірки технічних засобів та обладнання слід здійснювати через відповідні відрізки часу, що можуть бути визначені на підставі аналізу ризиків. Перед використанням слід підтвердити придатність усього обладнання до використання.

2.52. Рівень формалізації та деталізації документації може бути адаптований до стадії розробки. Проте вимоги щодо простежуваності слід виконувати повною мірою.

2.53. Під час ранніх фаз клінічної розробки (фази клінічного дослідження I та I/II) специфікації можуть бути засновані на ширших критеріях прийнятності з урахуванням поточного рівня знань про ризики, що має бути погоджено з боку компетентного уповноваженого органа, який санкціонує проведення клінічного дослідження.

2.54. У розділі 10 описані можливі корективи щодо кваліфікації приміщень і обладнання, валідації очищення, валідації процесів, а також валідації аналітичних методів.

3. ПЕРСОНАЛ

3.1. Загальні принципи

3.10. Виробник лікарського засобу передової терапії повинен мати відповідну кількість персоналу належної кваліфікації та з достатнім практичним досвідом у сфері запланованої діяльності.

3.11. Весь персонал, зайнятий у виробництві або випробуванні лікарського засобу передової терапії, повинен чітко розуміти завдання та обов'язки, а також мати знання про продукцію відповідно до призначених завдань.

3.2. Навчання

3.12. Усі співробітники мають пройти навчання принципам GMP, що їх стосуються, а також пройти початкове й періодичне навчання відповідно до їх завдань.

3.13. Необхідно організувати належне (та періодичне) навчання стосовно вимог, специфічних для виробництва, випробування й простеження продукції.

3.14. Персонал, який працює у чистих зонах, має пройти спеціальне навчання з виробництва в асептичних умовах, у тому числі з базових аспектів мікробіології.

3.15. Перш ніж брати участь у рутинних виробничих операціях в асептичних умовах персонал має взяти участь в успішному випробуванні з моделюванням процесу (див. п. 9.5.2). Необхідне також навчання з вимог щодо одягу, встановлених у підрозділі 3.3. Як мінімум один раз на рік слід проводити повторне оцінювання співробітників, які працюють у зонах класів A/B, стосовно дотримання вимог щодо одягу.

3.16. Після критичних операцій та під час виходу із зони A/B необхідно проводити мікробіологічний моніторинг співробітників, які працюють у зонах A/B. Необхідно також встановити систему дискваліфікації персоналу на підставі результатів програми моніторингу, а також інших параметрів, що можуть стосуватися справи. Після дискваліфікації необхідно пройти повторне навчання/повторну кваліфікацію, перш ніж оператор може бути задіяний у роботах в асептичних умовах. Рекомендується, щоб до повторного навчання/повторної кваліфікації було включено участь в успішному випробуванні з моделюванням процесу.

3.17. Крім того, необхідним є відповідне навчання для запобігання передачі інфекційних захворювань від біологічної сировини та вихідних матеріалів до операторів і навпаки. Персонал, який працює з генетично модифікованими організмами (ГМО), потребує до-

даткового навчання для запобігання ризикам перехресної контамінації та потенційного впливу на навколишнє середовище.

3.18. Персонал, який виконує очищення та технічне обслуговування, також має пройти навчання відповідно до виконуваних завдань, зокрема, навчання із заходів запобігання ризиків для продукції, навколишнього середовища й ризиків для здоров'я.

3.19. Навчання можна проводити на самому підприємстві. Необхідно здійснювати періодичне оцінювання ефективності навчання. Слід вести протоколи навчання.

3.3. Гігієна

3.20. Важливо запроваджувати високі стандарти особистої гігієни та чистоти. Необхідно розробити програми з гігієни.

3.21. У зонах виробництва та зберігання необхідно заборонити вживання їжі, напоїв, жування або куріння, а також зберігання харчових продуктів й особистих лікарських засобів.

3.22. Слід уникати прямих контактів між руками оператора й незахищеною продукцією, а також з усіма частинами обладнання, що контактує з продукцією.

3.23. Кожен, хто входить у виробничі зони, має вдягати чистий одяг, придатний для виробничої діяльності, до якої він залучений, і змінювати цей одяг за необхідності. У разі потреби слід надягати додатковий захисний одяг відповідно до виконуваних операцій (наприклад, для захисту голови, обличчя, кистей рук та/або рук).

3.24. Одяг та його якість мають відповідати процесу та класу робочої зони. Його слід носити таким чином, щоб захистити оператора та продукцію від ризику контамінації.

3.25. Опис одягу, необхідного для чистих зон:

– Клас D: Волосся, а також борода й вуса (за їх наявності) мають бути закриті. Слід носити звичайний захисний костюм і відповідне взуття або бахіли. Мають бути вжиті відповідні заходи для запобігання будь-якій контамінації чистої зони ззовні.
– Клас C: Волосся, а також борода й вуса (за їх наявності) мають бути закриті. Слід носити комбінезон або брючний костюм з манжетами на зап'ястях і високим коміром, а також відповідне взуття або бахіли. Від них практично не мають відокремлюватися волокна або частинки.
– Клас A/B: Стерильне головне вбрання має повністю закривати волосся, а також бороду й вуса (за їх наявності); його необхідно заправляти у комір костюма; необхідно носити стерильну маску для обличчя та стерильні захисні окуляри[7] для запобігання поширенню крапель або частинок. Необхідно носити стерильні не напудрені гумові або пластикові рукавички й простерилізоване або продезінфіковане взуття. Штанини мають бути заправлені у взуття, рукава одягу — у рукавички. Від захисного одягу практично не мають відокремлюватися волокна або частинки, одяг має затримувати частинки, що відокремлюються від тіла.

3.26. Повсякденний одяг не можна приносити у кімнати для перевдягання, що ведуть у приміщення класів B та C. Кожного працівника у зоні класу A/B необхідно забезпечувати чистим (стерилізованим) захисним одягом (у тому числі масками для обличчя й захисними окулярами[7]) кожного разу, коли він входить до чистої зони; необхідність виходу та повторного входу до чистої зони для здійснення різних стадій виробництва або виробництва різних серій слід визначити на підставі ризику діяльності. Під час роботи потрібно регулярно дезінфікувати рукавички. Після виходу з чистої зони необхідно провести візуальний контроль цілості захисного одягу.

[7] *Захист для очей не вимагають, якщо його використання знижує здатність персоналу виконувати призначену роботу (наприклад візуальна оцінка із застосуванням мікроскопа).*

3.27. Одяг для чистих зон слід очищати й обробляти так, щоб він не піддавався додатковій контамінації, що пізніше може з нього поширитися. При роботі в ізольованій зоні необхідно зняти захисний одяг перед виходом з ізольованої зони.

3.28. У чистих зонах не допускається носити годинники та ювелірні прикраси, а також користуватися декоративною косметикою.

3.29. Там, де необхідно звести до мінімуму ризик перехресної контамінації, слід запровадити обмеження на пересування усього персоналу. Як правило, робітникам (або будь-яким іншим особам) не можна проходити безпосередньо із зон, де є живі мікроорганізми, ГМО, токсини або тварини, до зон, де обробляють іншу продукцію, дезактивовані препарати або інші організми. Якщо такого пересування неможливо уникнути, необхідно вжити відповідних контрольних заходів (з урахуванням ризиків). Коли особа переходить з одного чистого приміщення до іншого чистого приміщення (з приміщення вищого класу до нижчого або з приміщення нижчого класу до вищого), слід здійснювати відповідні заходи з дезінфекції. Слід виконувати вимоги до захисного одягу для відповідного класу чистоти.

3.30. Діяльність у чистих зонах, особливо під час проведення операцій в асептичних умовах, слід звести до мінімуму. Слід уникати надмірного виділення частинок та організмів внаслідок надмірної активності.

3.31. У чистих зонах має знаходитися лише мінімальна кількість робітників. Інспектування та контроль слід здійснювати ззовні чистих зон, наскільки це можливо.

3.32. Необхідно вжити заходів, щоб забезпечити інформування про стан здоров'я персоналу, що може мати вплив на якість лікарського засобу передової терапії, і щоб жодна особа з інфекційним захворюванням, яке може мати негативний вплив на якість продукції, або особа з відкритими ранами на відкритих частинах тіла, не була задіяна у виробництві лікарських засобів передової терапії.

3.33. Контроль здоров'я персоналу має відповідати ступеню ризиків. За необхідності, з урахуванням специфічних ризиків з боку продукції, персонал, зайнятий у виготовленні, технічному обслуговуванні, випробуванні та внутрішньому контролі, а також у догляді за тваринами, має бути вакцинованим. Можуть знадобитися інші заходи для захисту персоналу згідно з відомими ризиками з боку продукції та матеріалів, використовуваних у її виробництві.

3.4. Ключовий персонал

3.34. Особу, відповідальну за виробництво, особу, відповідальну за контроль якості й Уповноважену особу має призначати вище керівництво з огляду на їх вирішальну роль у системі якості. У разі лікарських засобів передової терапії, що містять ГМО або складаються з ГМО, особу, відповідальну за біологічну безпеку, має призначати вище керівництво.

3.35. Слід чітко визначити ролі та сфери відповідальності ключового персоналу й інформувати про них співробітників організації.

3.36. Як мінімум особа, відповідальна за виробництво, повинна нести відповідальність за забезпечення того, щоб виробництво здійснювалося згідно з відповідними специфікаціями/інструкціями, за кваліфікацію та технічне обслуговування приміщень і обладнання, використовуваних у ході виробничих операцій, а також за проведення відповідної валідації. Обов'язки особи, яка відповідає за контроль якості, докладно описані в підрозділі 12.1, а обов'язки Уповноваженої особи пояснюються в підрозділі 11.2.

3.37. Крім того, залежно від розміру й організаційної структури компанії може бути створений окремий відділ, відповідальний за забезпечення якості. У такому випадку деякі обов'язки особи, відповідальної за виробництво, і особи, відповідальної за контроль якості, можуть бути спільними з обов'язками особи, яка відповідає за забезпечення якості.

3.38. Особа, відповідальна за виробництво, особа, відповідальна за контроль якості й (за наявності) особа, яка відповідає за забезпечення якості, мають спільні сфери відповідальності, що стосуються розробки й впровадження фармацевтичної системи якості і, зокрема, стосовно навчання, ведення документації, валідації процесів, валідації умов транспортування та процесу підготовки препарату до застосування (якщо це передбачено), контролю виробничого середовища, контролю аутсорсингової діяльності та розслідувань щодо якості.

3.39. Хоча обов'язки ключового персоналу можуть бути передані особам з відповідною кваліфікацією, не має бути неохоплених обов'язків або непоясненого дублювання сфер відповідальності ключового персоналу.

3.40. Той самий працівник може виконувати обов'язки особи, відповідальної за контроль якості, та Уповноваженої особи. Також допускається, щоб Уповноважена особа відповідала за виробництво. Проте відповідальність за виробництво й контроль якості не може нести одна й та ж сама особа. У невеликих організаціях, де члени колективу мають кваліфікацію у кількох сферах і пройшли навчання як з контролю якості, так і з виробничої діяльності, може бути прийнятним, щоб одна особа виконувала обидві ролі (виробництво й контроль якості) по відношенню до різних серій. Для кожної окремої серії відповідальність за виробництво та за контроль якості цієї серії має покладатися на двох різних осіб. Відповідно до цього стає особливо важливим, щоб стосовно даної серії за допомогою відповідних письмових методик була чітко встановлена незалежність діяльності з контролю якості від виробничої діяльності.

4. приміщення

4.1. Загальні принципи

4.10. Приміщення мають бути придатними для операцій, що в них виконують. Зокрема, їх слід проектувати таким чином, щоб звести до мінімуму можливість контамінації ззовні, перехресної контамінації, ризик помилок і в цілому будь-який негативний вплив на якість продукції.

4.11. Важливим є запровадження таких загальних принципів:

i) приміщення слід утримувати в чистоті (проводити дезінфекцію за необхідності);

ii) технічне обслуговування приміщень необхідно здійснювати з обережністю, при цьому слід забезпечувати, щоб роботи з ремонту й технічного обслуговування не становили загрози для якості продукції;

iii) освітлення, температура, вологість і вентиляція мають відповідати здійснюваній діяльності та не мають чинити негативного впливу на лікарські засоби передової терапії або функціонування обладнання;

iv) слід вжити відповідних заходів для моніторингу ключових параметрів навколишнього середовища;

v) приміщення слід проектувати й оснащувати таким чином, щоб надавати максимальний захист від потрапляння комах або сторонніх тварин;

vi) слід здійснити заходи щодо запобігання доступу до приміщень не уповноважених на це осіб. Зони виробництва, зберігання та контролю якості не можна використовувати як транзитні зони для персоналу, який не працює в них. Якщо такого пересування неможливо уникнути, слід запровадити відповідні контрольні заходи;

vii) у приміщеннях для виробництва лікарських засобів передової терапії не дозволяється виготовляти технічні отрути, такі як пестициди або гербіциди.

4.12. Приміщення мають бути кваліфікованими для виробництва лікарських засобів передової терапії (див. підрозділ 10.1).

4.2. Багатоцільові технічні засоби

4.13. Виробництво лікарських засобів передової терапії з використанням багатоцільових технічних засобів є прийнятним, якщо для запобігання переплутуванню та перехресній контамінації запроваджені належні заходи зі зниження ризиків, відповідні ступеню цих ризиків. Подальші пояснення наведені в підрозділі 9.4.

4.14. Якщо на виробничій дільниці, крім лікарських засобів передової терапії, виробляють й інші лікарські засоби (на підставі оцінювання ризиків), може бути необхідним, щоб виробництво лікарських засобів передової терапії відбувалося у спеціально призначеній зоні.

4.15. Для виробництва лікарських засобів передової терапії, що несуть ризик, який неможливо адекватно контролювати процедурами та/або технічними заходами, слід використовувати відокремлені виробничі зони. Якщо немає окремих виробничих приміщень, необхідно здійснити ретельні процедури очищення та деконтамінації з валідованою ефективністю, перш ніж можна буде розпочинати наступне виробництво в тій самій зоні (розділення у часі).

4.16. Необхідно вжити спеціальних запобіжних заходів у разі виробничої діяльності, що пов'язана з векторами на основі вірусів інфекційних захворювань (наприклад онколітичних вірусів): така діяльність має відбуватися у відокремленій зоні.

<u>Одночасне виробництво різних серій/препаратів</u>

4.17. Виробнича діяльність з різними вихідними матеріалами та/або готовими препаратами має бути розділена у просторі або у часі.

4.2.1. Розділення у просторі

4.18. Одночасне виробництво двох різних лікарських засобів передової терапії/різних серій на тій самій ділянці є неприйнятним. Однак для розділення діяльності можна використовувати закриті та ізольовані системи, як описано нижче.

4.19. (a) Одночасно в одному приміщенні допускається використання більш ніж одного закритого ізолятора (або інших закритих систем) за умови, що вжито відповідних заходів зі зниження ризиків щодо уникнення перехресної контамінації або переплутування матеріалів, у тому числі роздільне відведення відпрацьованого повітря з ізоляторів та регулярні перевірки цілісності ізоляторів.

4.20. Коли в одному приміщенні використовують два ізолятори для роботи з різними ві- русними векторами, необхідно забезпечити 100% відведення повітря з приміщення та тех- нічних засобів (тобто відсутність рециркуляції). В інших випадках може бути прийнятною фільтрація повітря. Крім того, у разі одночасного виготовлення вірусних векторів необхід- но забезпечити закриту, відокремлену й односпрямовану обробку відходів.

4.21. (b) Можливість використання більш ніж одного боксу біологічної безпеки в одному приміщенні є прийнятною лише тоді, коли запроваджені ефективні технічні й організаційні заходи для розділення діяльності (наприклад встановлені суворі правила щодо потоків матеріалів та персоналу, відсутні лінії перехрещення при використанні обладнання в одному приміщенні тощо). Слід підкреслити, що одночасне використання більш ніж одного боксу біологічної безпеки несе додаткові ризики, і тому необхідно довести, що вжиті заходи є ефективними для запобігання ризикам для якості продукції та переплутуванню.

4.22. (c) Дозволяється здійснювати виробничу діяльність у чистому приміщенні, де роз-

міщено інкубатор, використовуваний для різних серій/різних препаратів, якщо є відокремлене відведення відпрацьованого повітря з інкубатора. Особливу увагу слід приділяти попередженню переплутування.

4.23. (d) Одночасна інкубація/зберігання різних серій в одному інкубаторі допускається лише тоді, коли вони фізично відокремлені (наприклад різні культури клітин у закритих ємностях). Якщо має місце описана вище одночасна інкубація/зберігання різних серій, виробник має оцінити можливі ризики та запровадити відповідні заходи для запобігання переплутуванню матеріалів.

4.24. Проте не допускається одночасна інкубація/зберігання здатних до реплікації векторів/препаратів на їх основі або інфікованих матеріалів/препаратів на основі цих матеріалів з іншими матеріалами/препаратами.

4.25. (e) З огляду на низький профіль ризиків допустимим є одночасне виробництво невірусних векторів в окремих шафах з ламінарним потоком повітря, що розміщені в одному приміщенні, якщо запроваджені відповідні заходи для попередження переплутування.

4.2.2. Розділення у часі

4.26. Технічні засоби в цілому або ізольована виробнича зона можуть бути призначені для виробництва конкретного препарату із застосуванням принципу кампаній з подальшим процесом очищення з валідованою ефективністю (див. підрозділ 10.2).

4.3. Виробничі зони

4.3.1. проектування та будівництво

4.27. Рекомендується проектувати приміщення таким чином, щоб виробництво відбувалося в зонах, розташованих у логічному порядку згідно з послідовністю операцій і необхідним рівнем чистоти. Так само має бути відповідним розміщення робочого середовища, а також обладнання й матеріалів, щоб мінімізувати ризик переплутування серед різних препаратів або їх компонентів, щоб уникнути перехресної контамінації та знизити до мінімуму ризик пропустити або неправильно здійснити будь-який з етапів виробництва або контролю.

4.28. Розташування приміщень має дозволяти відділяти потоки нестерильних і використаних матеріалів та обладнання від стерильних. Якщо це неможливо, обробку нестерильних і використаних матеріалів/обладнання слід розділяти у часі й запроваджувати належні заходи з очищення.

4.29. Виробничі зони слід ефективно вентилювати із застосуванням систем контролю повітря (включаючи температуру та, за необхідності, вологість і фільтрацію повітря), що задовольняють вимоги з огляду як на оброблювану продукцію та виконувані з нею операції, так і на зовнішнє середовище.

4.30. Системи обробки повітря необхідно проектувати, а також здійснювати їх монтаж і технічне обслуговування таким чином, щоб запобігати ризику перехресної контамінації між різними зонами на виробничій дільниці; вони можуть бути спеціальними для конкретної ділянки. Залежно від специфіки ризиків, пов'язаних з препаратом, слід враховувати необхідність використання окремих систем повітропроводів.

4.31. У чистих зонах усі відкриті поверхні мають бути гладкими, непроникними та неушкодженими, щоб звести до мінімуму поширення або накопичення частинок або мікроорганізмів і дозволити багаторазове застосування засобів для очищення та, за необхідності, для дезінфекції.

4.32. Щоб зменшити накопичення пилу й полегшити очищення, не має бути заглиблень, що не піддаються очищенню, допускається мінімальна кількість виступів, полиць, шаф

та обладнання. Двері слід проектувати таким чином, щоб уникнути заглиблень, недоступних для очищення; з цієї ж причини небажано використовувати розсувні двері.

4.33. Підвісні стелі слід герметизувати, щоб запобігти контамінації з простору над ними.

4.34. Труби, канали й інші комунальні пристосування слід встановлювати таким чином, щоб не утворювалося заглиблень, незакритих отворів і поверхонь, що важко очищати.

4.35. Доступ до чистих/ізольованих зон слід здійснювати або через повітряний шлюз з дверима з взаємним блокуванням, або через повітряний шлюз з контролем дотримання відповідних процедур, щоб забезпечити неможливість одночасного відкривання обох дверей. На останньому етапі повітряний шлюз в оснащеному стані має бути такого самого класу чистоти, що й зона, до якої він веде.

4.36. Приміщення для зміни одягу слід проектувати та використовувати як повітряні шлюзи, щоб забезпечити фізичне розділення різних етапів зміни одягу й мінімізувати контамінацію захисного одягу мікроорганізмами та частинками. Їх слід ефективно вентилювати за допомогою фільтрованого повітря. У деяких випадках бажано використовувати окремі приміщення для зміни одягу при вході та при виході з чистих зон. Як правило, пристрої для миття рук мають знаходитися лише на першому етапі кімнат для перевдягання.

4.3.2. Асептичне середовище

4.37. Приміщення мають бути придатними для запланованих операцій, в них необхідно здійснювати належний контроль для забезпечення асептичного середовища. Вжиті для забезпечення асептичного середовища заходи мають бути адекватними з огляду на всі ризики, специфічні для продукції та виробничого процесу. Особливу увагу слід приділяти готовим лікарським засобам, що не піддають кінцевій стерилізації.

Чисті зони

4.38. Критична чиста зона — це зона, де продукція піддається впливу факторів навколишнього середовища, і тому таку зону слід проектувати таким чином, щоб забезпечити асептичні умови. Також необхідний належний контроль повітря у безпосередній близькості до критичних чистих зон (оточуюча чиста зона). У чисті зони необхідно подавати повітря, що пройшло через фільтри з відповідною ефективністю. Необхідно визначити відповідний рівень класифікації повітря щодо специфічних ризиків з урахуванням природи препарату та виробничого процесу, зокрема, з огляду на те, чи відбувається обробка у відкритій або закритій системі (див. п. 9.5.1).

4.39. Чисті приміщення/чисті повітряні установки слід класифікувати відповідно до стандарту ISO 14644-1 *та/або стандарту ДСТУ ISO 14644-1*. Для кваліфікації необхідно визначити у повітрі кількість частинок розміром 0,5 мкм або більше. Це вимірювання необхідно проводити в оснащеному стані та в експлуатованому стані. Максимально допустиму концентрацію частинок у повітрі для кожного класу наведено нижче *в табл. 4.1*.

Таблиця 4.1

	Максимально допустима кількість у повітрі частинок розміром 0,5 мкм або більше		
	В оснащеному стані (в 1 м³)	**В експлуатованому стані (в 1 м³)**	**Класифікація за стандартом ISO** *або ДСТУ ISO* **(в оснащеному стані/в експлуатованому стані)**
Клас			
A	3520	3520	5/5
B	3520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Не нормується	8

4.40. У ході кваліфікації чистих приміщень слід визначити мікробне навантаження у чистому приміщенні під час експлуатації. Межі мікробної контамінації для кожного класу наведені нижче (рекомендовані значення) *у табл. 4.2*.

Таблиця 4.2

Клас	проба повітря, КУО/м^3	Седиментаційні пластини (діаметр 90 мм), КУО/4 год*	Контактні пластини (діаметр 55 мм), КУО/пластина
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

*Окремі седиментаційні пластини можуть експонуватися менше 4 год. Якщо седиментаційні пластини експонують менше 4 год, слід все-таки застосовувати наведені в таблиці межі. Седиментаційні пластини слід експонувати під час критичних операцій та замінювати кожні 4 год.

**Слід зазначити, що для класу А очікуваним результатом є виявлення 0 КУО; виявлення 1 КУО або більше зумовлює необхідність розслідування.

4.41. У чистій зоні слід звести до мінімуму наявність контейнерів та/або матеріалів, що можуть утворювати частинки.

4.42. Особливо важливе значення має належне очищення/санітарна обробка чистих зон, включаючи видалення залишків засобів для очищення/дезінфекції. Для зменшення мікробної контамінації у важкодоступних місцях може бути доцільною фумігація. Якщо використовують засоби для дезінфекції, слід перевірити їх ефективність. Також рекомендовано використовувати декілька видів дезінфекційних засобів, щоб уникнути розвитку стійких штамів та досягнути ширшого діапазону ефективної біологічної деконтамінації. Дезінфекційні та миючі засоби, а також матеріали для очищення, що використовують у чистих зонах класу А та В, мають бути стерильними.

4.3.3. Моніторинг середовища

4.43. Програми моніторингу середовища є важливим інструментом, що допомагає досягти ефективності заходів з контролю контамінації та ідентифікувати специфічні загрози чистоті продукції. До програми моніторингу середовища слід включити такі параметри: контамінація механічними частинками/життєздатними організмами, різниця тиску повітря, та — якщо відповідний контроль необхідний для процесу — температура й відносна вологість; за результатами необхідно відстежувати тенденції.

4.44. Необхідно визначити місця для моніторингу з урахуванням ризиків (наприклад, місця, де існує максимальний ризик контамінації) і результатів, отриманих під час кваліфікації приміщень.

4.45. Кількість проб, об'єм, частота контролю, попереджувальні межі та межі, що потребують вживання заходів, мають бути відповідними з огляду на ризики та загальну стратегію контролю для виробничої дільниці. Методи відбору проб не мають створювати ризик контамінації при виробничих операціях.

Моніторинг щодо механічних частинок

4.46. Необхідно запровадити системи моніторингу частинок у повітрі, щоб отримати дані для оцінки ризику потенційної контамінації та забезпечити асептичне середовище в чистому приміщенні. Моніторинг середовища також здійснюють для ізоляторів і боксів біологічної безпеки.

4.47. Ступінь контролю середовища щодо механічних частинок і вибір системи моніторингу має бути узгоджений з ризиками, що є специфічними для продукції та виробничого процесу (наприклад живі організми). Частоту, об'єм або тривалість відбору проб, по-

переджувальні межі й коригувальні дії слід встановлювати для кожного випадку окремо з урахуванням ризиків. Об'єм проби не обов'язково має бути таким самим, як той, що використовували для кваліфікації чистого приміщення.

4.48. Необхідно визначити відповідні попереджувальні межі та межі, що потребують вжиття заходів. З метою ідентифікації потенційних змін, що можуть зашкоджувати процесу, попереджувальні межі для класів B–D мають бути нижчими за ті, що визначені як межі, що потребують вжиття заходів; їх слід встановлювати з урахуванням функціональних характеристик зони.

4.49. Система моніторингу має забезпечувати швидке виявлення події у разі перевищення попереджувальних меж (наприклад встановлення аварійної сигналізації). Якщо відбувається вихід за межі, необхідно вжити відповідних коригувальних заходів. Такі випадки слід документувати.

4.50. Рекомендовані межі, що потребують вжиття заходів, *наведені в табл. 4.3*.

Таблиця 4.3

Клас	Рекомендовані максимальні межі для кількості частинок розміром ≥0,5 мкм в 1 м^3		Рекомендовані максимальні межі для кількості частинок розміром ≥ 5 мкм в 1 м^3	
	в експлуатованому стані	в оснащеному стані	в експлуатованому стані	в оснащеному стані
A	3520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2900
D	Межі встановлюють на підставі оцінювання ризиків	3 520 000	Межі встановлюють на підставі оцінювання ризиків	29 000

*Значення 20 залишається через обмежені можливості обладнання для моніторингу. Часті послідовні результати нижче цього значення також мають бути підставою для розслідування.

4.51. Для зон класу A контроль частинок слід здійснювати протягом усього критичного процесу, включаючи збирання обладнання, за винятком належним чином обґрунтованих випадків (наприклад, якщо обробляють речовини, що можуть пошкодити лічильник частинок, або якщо є небезпека, наприклад, живі патогенні мікроорганізми). У таких випадках здійснюють моніторинг під час робіт з налаштування обладнання (тобто перш ніж піддати продукцію впливу небезпечних факторів). Також слід проводити моніторинг під час моделювання операцій.

4.52. Для зон класу B необхідний контроль частинок під час критичних операцій, хоча моніторинг не має тривати протягом усього критичного процесу. Зону класу B необхідно контролювати з відповідною частотою та з належним розміром проб, щоб ідентифікувати зміни рівня контамінації.

4.53. Стратегію моніторингу стосовно класів C і D слід визначати з урахуванням ризиків, зокрема, характеру виконуваних операцій.

4.54. Якщо критичні операції не здійснюють (наприклад в оснащеному стані), проби слід відбирати через певні інтервали. В оснащеному стані не можна переривати функціонування системи обробки повітря (HVAC), оскільки це може призвести до необхідності повторної кваліфікації. У разі такого переривання слід провести оцінювання ризиків з метою визначення необхідних заходів з урахуванням виконуваних у постраждалих зонах операцій (наприклад додатковий контроль).

4.55. Хоча це не є вимогою для кваліфікації, але контроль концентрації частинок ≥5,0 мкм у зонах класів A та B є необхідним з метою рутинного моніторингу, що є важливим діагностичним інструментом для раннього виявлення невідповідностей. Хоча випадкові показання приладів щодо кількості частинок розміром ≥5,0 мкм можуть бути неправильни-

ми, але безперервні або регулярні показники низької кількості є індикатором можливої контамінації, що необхідно розслідувати. Такі випадки можуть, наприклад, бути раннім показником несправності системи обробки повітря (heating, ventilation and air-conditioning system — HVAC), несправності обладнання для наповнення, або вони також можуть бути діагностичною ознакою неналежного виконання робіт при налаштуванні механізмів і при рутинних операціях.

Моніторинг щодо життєздатних частинок *(мікроорганізмів)*

4.56. За необхідності у чистому приміщенні слід здійснювати перевірки для виявлення наявності специфічних мікроорганізмів (наприклад дріжджових або плісеневих грибів тощо). Моніторинг щодо життєздатних частинок *(мікроорганізмів)* також здійснюють для ізоляторів і боксів біологічної безпеки.

4.57. Там, де виконують операції в асептичних умовах, слід часто проводити контроль з використанням таких методів, як седиментація на пластини, відбір проб повітря та проб з поверхонь (наприклад тампони та контактні пластини). Слід розглянути можливість застосування експрес-методів мікробіологічного контролю, що можуть бути затвердженими після валідації приміщень.

4.58. Під час критичних операцій, коли продукція піддається впливу навколишнього середовища, необхідний безперервний моніторинг. Після критичних операцій слід проводити контроль поверхонь і персоналу. Також, залежно від ризиків, може знадобитися додатковий мікробіологічний контроль до проведення технологічних операцій та після них.

4.59. *У табл. 4.4 наведено* рекомендовані максимальні межі, що застосовують при мікробіологічному моніторингу чистих зон.

Таблиця 4.4

Клас	проба повітря, КУО/м^3	Седиментаційні пластини (діаметр 90 мм), КУО/4 год*	Контактні пластини (діаметр 55 мм), КУО/пластина	Відбиток 5 пальців у рукавичці, КУО/рукавичка
A**	<1	<1	<1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

*Окремі седиментаційні пластини можуть експонуватися менше 4 год. Якщо седиментаційні пластини експонують менше 4 год, слід все-таки застосовувати наведені в таблиці межі. Седиментаційні пластини слід експонувати під час критичних операцій та замінювати кожні 4 год.

**Слід зазначити, що для класу A очікуваним результатом є виявлення 0 КУО; виявлення 1 КУО або більше зумовлює необхідність розслідування.

4.60. Необхідно визначити відповідні попереджувальні межі та межі, що потребують вжиття заходів. З метою ідентифікації потенційних змін, що можуть зашкоджувати процесу, попереджувальні межі для класів B–D мають бути нижчими за ті, що визначені як межі, що потребують вжиття заходів; їх слід встановлювати з урахуванням функціональних характеристик зони.

4.61. Якщо у зоні класу A виявлено мікроорганізми, необхідно ідентифікувати їх до рівня біологічного виду та оцінити їх вплив на якість продукції, а також вплив на придатність приміщень для запланованих операцій.

Тиск повітря

4.62. Суттєвою складовою запобігання контамінації є адекватне розділення робочих зон. Для підтримки якості повітря важливо досягнути належного потоку повітря із зон з більш високим класом чистоти до прилеглих зон нижчого класу чистоти. Є принциповим, щоб у приміщеннях більш високого класу чистоти був суттєво підвищений тиск по-

рівняно з прилеглими приміщеннями нижчого класу чистоти повітря. Такі перепади тиску слід чітко визначити й піддавати постійному моніторингу із застосуванням відповідних методів (наприклад встановлення аварійної сигналізації). Між сумісними приміщеннями різних класів чистоти має бути перепад тиску 10–15 Па (орієнтовний норматив).

4.63. Проте в деяких зонах може бути необхідним знижений тиск з метою ізоляції (наприклад, коли використовують здатні до реплікації вектори або патогенні бактерії). У таких випадках зони зі зниженим тиском мають знаходитися в чистій зоні відповідного класу з підвищеним тиском.

4.3.4. Зливи

4.64. Зливи мають бути відповідних розмірів і містити пристрої для запобігання зворотному потоку. Каналізаційні системи слід проектувати таким чином, щоб можна було ефективно нейтралізувати або знезаразити стічні води для мінімізації ризику перехресної контамінації. Якщо можливо, слід уникати відкритих каналів, однак якщо вони необхідні, то мають бути неглибокими для полегшення очищення та дезінфекції. Виробники повинні пам'ятати, що стосовно ризиків, пов'язаних з біологічно небезпечними відходами, вони мають дотримуватися вимог місцевих нормативних актів.

4.65. У чистих зонах класів А та В не слід розміщувати раковини або стоки.

4.4. Зони для зберігання

4.66. Зони для зберігання мають бути достатньо просторими, щоб забезпечити впорядковане зберігання різних категорій матеріалів і продукції: вихідної сировини та матеріалів, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, а також препаратів, що знаходяться в карантині, дозволені до випуску, повернені або відкликані.

4.67. Зони зберігання мають бути чистими й сухими, у них необхідно підтримувати температуру в межах прийнятності. Якщо необхідні спеціальні умови зберігання (наприклад температура та вологість), їх слід встановити та контролювати.

4.68. Якщо статус «у карантині» забезпечують зберіганням у відокремлених зонах, ці зони необхідно чітко маркувати, а доступ до них має бути наданий лише уповноваженому на це персоналу. Усі системи, що замінюють фізичний карантин, мають забезпечувати еквівалентний рівень безпеки.

4.69. Необхідно передбачити відокремлені зони для зберігання відкликаних і повернених матеріалів/продукції, якщо контроль цих матеріалів/продукції не забезпечують електронними засобами. Відбраковані матеріали/продукцію необхідно зберігати в зонах з обмеженим доступом (наприклад у закритих приміщеннях).

4.70. Матеріали/продукцію з високою реакційною здатністю слід зберігати в безпечних зонах під охороною.

4.5. Зони контролю якості

4.71. Лабораторії з контролю якості мають бути спроектовані таким чином, щоб відповідати виконуваним у них операціям. Вони мають бути достатньо просторими, щоб уникнути переплутування та перехресної контамінації під час проведення випробувань. Необхідно забезпечити достатньо місця для зберігання зразків і документів.

4.72. Лабораторії з контролю якості, як правило, мають бути відокремлені від виробничих зон. Однак контроль у процесі виробництва можна здійснювати у виробничій зоні за умови, що це не становить будь-якого ризику для продукції. Подальша детальна інформація наведена в підрозділі 12.1.

4.6. Допоміжні зони

4.73. Кімнати відпочинку та їдальні мають бути відокремлені від зон виробництва, зберігання й контролю якості. Не допускається, щоб туалети й душові кімнати безпосередньо сполучалися із зонами виробництва, зберігання й контролю якості.

4.74. Приміщення, де утримують лабораторних тварин, мають бути ізольовані від зон виробництва, зберігання й контролю якості; вони мають бути оснащені окремим входом та обладнанням для обробки повітря. Необхідно запровадити певні обмеження для пересування персоналу й матеріалів.

5. ОБЛАДНАННЯ

5.1. Загальні принципи

5.10. Обладнання, використовуване для виробництва та контролю, має відповідати своєму призначенню, не можна, щоб воно становило будь-яку загрозу для продукції. Частини виробничого обладнання, що контактують з продукцією, мають бути виготовлені з матеріалів з такою реакційною здатністю, можливістю виділення речовин або адсорбційними/абсорбційними властивостями, що не можуть впливати на якість продукції. Крім того, частини обладнання, що контактують з клітинами/тканинами, мають бути стерильними.

5.11. Основне обладнання (наприклад реактори, ємності для зберігання), а також стаціонарно встановлені виробничі лінії слід належним чином ідентифікувати, щоб уникнути переплутування.

5.12. Слід підтвердити належним чином цілість компонентів обладнання з урахуванням ризиків, специфічних для продукції та передбачуваного виробничого процесу (наприклад забезпечення конструкційної цілості під час заморожування та розморожування).

5.13. Розташувати та встановлювати обладнання слід належним чином, щоб мінімізувати ризики помилок або контамінації. З'єднання, що мають бути зроблені в асептичних умовах, слід виконувати в критичній чистій зоні класу А з оточуючою чистою зоною класу В, крім випадків, коли в подальшому здійснюють стерилізацію парою на місці, або з'єднання виконують за допомогою валідованої стерильної системи (наприклад стерильні зварювальні апарати для труб, з'єднання в асептичних умовах зі стерильною перегородкою).

5.14. Щоб забезпечити точність операцій зважування, слід мати обладнання для зважування та вимірювання з відповідним діапазоном і точністю.

5.15. Необхідно провести кваліфікацію обладнання, що підлягає кваліфікації, згідно з принципами, описаними в підрозділі 10.1.

5.16. Несправне обладнання необхідно видалити із зон виробництва й контролю якості, якщо це можливо, або, принаймні, чітко маркувати його як несправне.

5.2. Технічне обслуговування, очищення, ремонт

5.17. Необхідно здійснювати адекватне технічне обслуговування обладнання:

i) обладнання слід калібрувати, інспектувати або перевіряти (за необхідності) через визначені відрізки часу, щоб гарантувати відповідні функціональні характеристики. У разі комп'ютеризованих систем перевірки мають включати оцінку здатності системи забезпечувати цілість даних. Слід вести належне протоколювання таких перевірок;

ii) необхідно здійснювати відповідну кваліфікацію повітряних фільтрів вентиляційної системи, а також проводити їх технічне обслуговування та заміну через певні відрізки часу (що мають бути встановлені відповідно до ступеня критичності фільтра). Кваліфікацію може виконувати виробник або постачальник/виробник фільтра. Під час заміни фільтра необхідно провести випробування його цілісності.

5.18. Належне очищення та зберігання обладнання є дуже важливим для уникнення ризику контамінації продукції. Якщо можливо, слід застосовувати одноразові матеріали для очищення. Застосовувані процедури очищення/деконтамінації обладнання багатоцільового використання, що контактує з продукцією, мають пройти валідацію відповідно до пояснень у підрозділі 10.2.

5.19. Роботи з ремонту та технічного обслуговування не мають становити загрози для якості продукції. Наскільки можливо, роботи з технічного обслуговування та ремонту слід виконувати за межами чистої зони. Якщо роботи з ремонту або очищення відбуваються в чистій зоні, не можна відновлювати виробництво, доки не буде проведена верифікація того, що приміщення належно очищене, і що відновлений необхідний стан навколишнього середовища.

5.20. Там, де потрібно звести до мінімуму ризик перехресної контамінації, необхідно за- провадити обмеження на пересування обладнання. Як правило, обладнання не слід пере- сувати із зон з високим ризиком до інших зон, або з однієї зони з високим ризиком до ін- шої (наприклад обладнання, що використовують для обробки клітин від інфікованих до- норів або для обробки онколітичних вірусів). Якщо це відбувається, слід вжити відповідних заходів для уникнення ризику перехресної контамінації. Також необхідно знову перегля- нути кваліфікаційний статус обладнання, що пересували.

6. ДОКУМЕНТАЦІЯ

6.1. Загальні принципи

6.10. Належне ведення документації є суттєвою складовою системи якості та ключовим елементом GMP. Головна мета запровадженої системи документації — встановлювати, контролювати, здійснювати моніторинг і протоколювати всю діяльність, що може безпосередньо або опосередковано впливати на якість лікарських засобів. Слід також вести протоколи, що необхідні для забезпечення простежуваності.

6.11. Є два основні види документації, що мають особливе значення для системи забезпечення якості: специфікації/інструкції (у тому числі, за необхідності, технічні вимоги, стандартні робочі методики (standard operational procedures — SOPs) та контракти), а також протоколи/звіти.

6.12. Документація може існувати в різних формах, включаючи паперові, електронні, фотографічні носії або відеозапис.

6.13. Незалежно від форми зберігання даних необхідно запровадити належний контроль для забезпечення цілості даних, включаючи:

i) запровадження заходів для захисту даних від випадкової втрати або пошкодження, наприклад, такими методами, як дублювання або резервне копіювання та передача до іншої системи зберігання;

ii) запровадження заходів для захисту даних від підроблювання або несанкціонованих маніпуляцій. Необхідно ввести фізичний та/або логічний контроль для обмеження доступу до комп'ютеризованої системи, який слід надавати лише уповноваженим на це особам. Придатними методами запобігання несанкціонованому доступу до системи можуть бути, наприклад, використання ключів, карток доступу, персональних кодів з паролями, біометричних даних або обмеження доступу до комп'ютерного обладнання та зон зберігання даних. Масштаб заходів безпеки залежить від критичності комп'ютеризованої системи;

iii) запровадження заходів для забезпечення точності, повноти, доступності й розбірливості документів протягом усього періоду їх зберігання.

6.14. Зміст документів має бути однозначним.

6.15. Якщо різні етапи виробництва відбуваються на різних за розташуванням дільницях у сфері компетенції різних Уповноважених осіб, можна вести окремі файли, інформація в яких обмежена даними, що стосуються діяльності на відповідній дільниці.

6.2. Специфікації та інструкції

6.16. Специфікації на матеріали й готову продукцію, а також виробничі інструкції, призначені для забезпечення дотримання положень *реєстраційних документів/досьє досліджуваного лікарського засобу*, постійності характеристик продукції (відповідно до етапу розробки, що стосується справи) та необхідного рівня якості. Тому важливо, щоб специфікації та інструкції були задокументовані належним чином, а також щоб вони були чіткими й достатньо докладними.

6.17. Документи, що містять специфікації та інструкції (у тому числі зміни до них), мають бути затверджені, підписані й датовані уповноваженими на це особами; слід визначити дату набуття ними чинності. Необхідно вжити заходів для забезпечення того, щоб використовувалася лише поточна версія документа.

6.18. Специфікації та інструкції необхідно періодично переглядати у процесі розробки та після реєстрації і у разі необхідності — актуалізації. У кожній новій версії слід враховувати останні дані, застосовувану на цей час технологію, а також положення *реєстраційних документів/досьє досліджуваного лікарського засобу*. Крім того, необхідно забезпечити простежуваність щодо попереднього документа.

6.19. Необхідно протоколювати причини змін і досліджувати та документувати наслідки їх внесення для якості, безпеки або ефективності препарату, а також, якщо це стосується справи, для поточних неклінічних або клінічних досліджень. Слід зауважити, що зміни стосовно вимог до виробництва, схвалених як умова *державної реєстрації*, необхідно представляти до компетентних уповноважених органів (процедура внесення змін[8]); суттєві модифікації виробничого процесу досліджуваного лікарського засобу передової терапії також мають бути санкціоновані з боку компетентних уповноважених органів.[9]

6.20. Як мінімум, необхідно документувати наведене нижче:

i) специфікації на сировину, що містять:

– опис сировини, у тому числі посилання на надану назву та будь-яку іншу інформацію, необхідну для уникнення ризику помилки (наприклад використання внутрішніх кодів). Крім того, для сировини біологічного походження необхідно також описати ідентифікацію ознаки видів та анатомічні джерела, з яких походить сировина;
– для критичної сировини (наприклад сироватка, фактори росту, ензими (зокрема трипсин), цитокіни) вимоги до якості для гарантії придатності до призначеного застосування, а також критерії прийнятності (див. підрозділ 7.2). Необхідно дотримуватися вимог до якості, узгоджених з постачальниками (положення стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії пояснено в підрозділі 7.2);
– інструкції щодо відбору проб і випробування, за необхідності (див. підрозділи 7.2, 12.2 та 12.3);
– умови зберігання та максимальний період зберігання;
– умови транспортування та запобіжні заходи при транспортуванні.

ii) специфікації на вихідні матеріали, що містять:

– опис вихідних матеріалів, у тому числі будь-яку доречну інформацію, необхідну для уникнення ризику помилки (наприклад, використання внутрішніх кодів). Для ви-

[8] *~~Перевірка~~ змін щодо положень торгових ліцензій на лікарські засоби для людини та лікарські засоби для застосування у ветеринарії в ЄС регламентована в Регламенті Комісії (ЕС) № 1234/2008 (див. [7] у додатку НВ «Бібліографія»).*

[9] *Визначення суттєвих змін наведене у ст. 2.2(13) Регламенту (EU) № 536/2014 (див. [6] у додатку НВ «Бібліографія»).*

хідних матеріалів, що походять від людини, також слід описати ідентифікацію донора та анатомічні джерела, з яких походять клітини/тканини/віруси (або, за необхідності, ідентифікацію клітинної лінії, головного банку клітин, посівної серії);

– вимоги до якості для гарантії придатності для призначеного застосування, а також критерії прийнятності (див. підрозділ 7.3). Необхідно зберігати контракти та вимоги до якості, узгоджені з постачальниками;
– інструкції щодо відбору проб і випробування (див. підрозділи 7.3, 12.2 та 12.3);
– умови зберігання та максимальний період зберігання;
– умови транспортування та запобіжні заходи при транспортуванні;

iii) якщо необхідно, слід мати специфікації на проміжну й нерозфасовану продукцію, що містять критерії для дозволу на випуск та максимальний період зберігання;

iv) специфікації на первинні пакувальні матеріали, що містять критерії для дозволу на випуск;

v) якщо необхідно, специфікації на інші використовувані у процесі виробництва матеріали, що можуть мати критичний вплив на якість (наприклад медичні пристрої, що застосовують у комбінованих лікарських засобах передової терапії, матеріали та витратні матеріали з власною біологічною активністю, завдяки чому вони можуть впливати на клітини, наприклад, лотки або бусини, покриті моноклональними антитілами (mAb));

vi) визначення серії. Продукцію, вироблену з різних вихідних матеріалів, слід вважати окремими серіями;

vii) виробничі інструкції (у тому числі опис основного використовуваного обладнання) й інструкції з контролю в процесі виробництва;

viii) специфікації на готові препарати, зокрема:

– назва/ідентифікація препарату;
– опис лікарської форми;
– інструкції щодо відбору проб та випробування (див. підрозділи 12.2 та 12.3);
– якісні та кількісні показники з межами прийнятності;
– умови зберігання та транспортування й відповідні застережні заходи. Якщо це стосується справи, для забезпечення якості продукції слід приділяти особливу увагу вимогам на стадії кріоконсервації (наприклад швидкість зміни температури під час заморожування та розморожування);
– термін зберігання;

ix) якщо це стосується справи, стратегія контролю для вирішення питань, коли результати аналізів вихідних матеріалів, проміжної продукції та/або готового препарату відсутні на момент видачі дозволу на випуск продукції (див. підрозділ 11.3.2);

x) інструкції щодо упаковки кожного препарату. Особливу увагу слід приділяти забезпеченню простежуваності продукції. Слід зауважити, що для *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії на зовнішній упаковці або, якщо зовнішньої упаковки немає, на первинній упаковці має бути наявним ідентифікаційний код донора, отриманий від установи, з якої надійшла тканина/кров. *Інші вимоги щодо маркування мають відповідати чинному законодавству України.*

Національна примітка. В ЄС інші вимоги щодо маркування наведені у статтях 11 та 12 Регламенту (ЕС) № 1394/2007.

Досліджувані лікарські засоби передової терапії: досьє специфікацій на препарат

6.21. У випадку досліджуваних лікарських засобів передової терапії рівень деталізації специфікацій та інструкцій має відповідати виду препарату і стадії розробки. З урахуванням розвитку/удосконалення виробничого процесу та контролю якості, що є типовим у разі досліджуваних препаратів, важливо, щоб рівень документації був достатнім для ідентифікації специфічних показників кожної серії. Слід також зауважити, що недостатня характеристика препарату може стати перешкодою для визнання результатів клінічного дослідження з метою отримання *реєстраційного посвідчення*.

6.22. Якщо проводять «сліпе» дослідження, додатково до специфікацій та інструкцій досьє специфікацій на препарат має містити відповідну документацію системи, використовуваної для забезпечення його кодування. Така система має забезпечити кодування та його підтримування, однак у разі необхідності дозволяти ідентифікацію препарату. Ефективність процедури кодування має бути верифікована.

6.23. Копію замовлення на виробництво та копію затвердженої етикетки також слід долучити як складові частини до досьє специфікацій на препарат. Оскільки у досьє специфікацій на препарат, як правило, вносять зміни, у замовленні на виробництво необхідно приділяти особливу увагу ідентифікації версії, якої має дотримуватися виробник.

6.24. Інформація, що міститься в досьє специфікацій на препарат, є основою для оцінювання придатності для сертифікації та видачі дозволу на випуск певної серії Уповноваженою особою, тому ця інформація має бути доступною для цієї особи.

6.3. протоколи/звіти

6.25. Протоколи надають доказ дотримання вимог відповідних специфікацій/інструкцій. Протоколи слід вести або вносити до них записи в той момент, коли виконують кожну операцію. Будь-яку зміну в протоколі уповноважені на це особи повинні затвердити, підписати та датувати.

6.26. Рівень документації може варіювати залежно від препарату й етапу розробки. Протоколи мають давати змогу простежити всю історію серії. Крім того, протоколи/звіти мають становити основу для оцінювання придатності у разі сертифікації та видачі дозволу на випуск певної серії. Як мінімум, необхідно документувати наступне:

i) протоколи отримання кожної поставки сировини, вихідних матеріалів, нерозфасованої та проміжної продукції, первинних пакувальних матеріалів тощо. Протоколи отримання мають містити:

– назву матеріалу у накладній і на контейнері, а також «внутрішню назву» та/або внутрішній код, якщо їх застосовують;
– назву постачальника та назву виробника;
– номер серії постачальника або номер посилання;
– загальну отриману кількість;
– дату отримання;
– унікальний номер отримання, наданий після приймання; і
– будь-який доречний коментар;

ii) протоколи виготовлення серії необхідно зберігати для кожної виробленої серії; вони мають містити таку інформацію:

– назва препарату та номер серії;
– дата та час початку технологічного процесу (або критичних проміжних стадій) і його закінчення;
– кількість кожного вихідного матеріалу та номер його серії;

– кількість і номер серії критичної сировини;
– якщо це стосується справи, кількість і номер серії інших використовуваних у процесі виробництва матеріалів, що можуть чинити критичний вплив на якість (наприклад медичні пристрої, що використовують у комбінованих лікарських засобах передової терапії, матеріали та витратні матеріали з власною біологічною активністю, завдяки чому вони можуть впливати на клітини, наприклад, лотки або бусини, покриті моноклональними антитілами (mAb)).
– підтвердження того, що до початку виробничих операцій було здійснено очищення лінії;
– ідентифікація (наприклад за допомогою ініціалів або іншої належної системи) оператора, який виконував кожний важливий етап, і, у разі необхідності, особи, яка перевіряла ці операції;
– протокол контролю в процесі виробництва;
– ідентифікація чистого приміщення й основного використаного обладнання;
– вихід продукції, отриманої на відповідних стадіях виробництва; і
– примітки щодо особливих проблем з детальною інформацією та санкціонованим (шляхом підпису) дозволом на будь-які відхилення від виробничих інструкцій;

iii) результати випробувань для видачі дозволу на випуск;

iv) протоколи моніторингу навколишнього середовища;

v) програма поточного дослідження стабільності згідно з підрозділом 12.4 (для *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії);

vi) слід вести протоколи стосовно результатів самоінспекцій. Документація має містити усі спостереження, зроблені під час самоінспектування, і, якщо необхідно, пропозиції щодо коригувальних заходів. Слід також протоколювати підтвердження заходів, що були вжиті внаслідок цього.

6.27. Слід протоколювати й розслідувати будь-які відхилення, а також вживати відповідних коригувальних заходів.

6.4. Інша документація

6.28. Необхідно мати відповідну документацію стосовно політики та процедур, які повинен застосовувати виробник з метою збереження якості продукції, у тому числі стосовно:

i) кваліфікації приміщень та обладнання;

ii) валідації виробничого процесу (положення стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії описані у підрозділі 10.3);

iii) валідації відповідних аналітичних методів;

iv) технічного обслуговування та калібрування обладнання;

v) процедур очищення;

vi) моніторингу навколишнього середовища;

vii) розслідувань відхилень і невідповідностей;

viii) процедур розгляду рекламацій стосовно якості, а також відкликання продукції.

6.29. Необхідно вести журнали стосовно обладнання, використовуваного у критичних операціях з виробництва й випробувань.

6.30. Документація стосовно зазначеної вище політики та процедур має відповідати етапу розробки. Документація для клінічних досліджень I та I/II фаз може бути дещо обмеженою, але вона має ставати більш докладною на подальших етапах розробки.

6.31. Для кожної виробничої дільниці, що задіяна у виробництві *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії, необхідно підготувати досьє виробничої дільниці. Досьє виробничої дільниці має містити докладний опис приміщень, здійснюваних на дільниці видів діяльності, а також запровадженої системи якості.[10]

6.5. Збереження документів

6.32. Незалежно від положень підрозділу 6.6, документацію стосовно серії (наприклад документи в протоколі виробництва серії, результати випробувань для видачі дозволу на випуск готової продукції, а також усі дані про пов'язані з продукцією відхилення, якщо вони мали місце) слід зберігати 1 рік після закінчення терміну придатності серії, якої це стосується, або не менше 5 років після сертифікації серії Уповноваженою особою, залежно від того, який термін довший. У разі досліджуваних лікарських засобів документацію щодо серії слід зберігати не менше 5 років після завершення або офіційного припинення останнього клінічного дослідження, в якому застосовувалася ця серія.

6.33. Припустимо деякі дані, що відносять до документації серії, зберігати в окремому файлі за умови, що вони є легко доступними й однозначно взаємопов'язані з відповідною серією.

6.34. Документацію, у тому числі первинні необроблені дані (наприклад стосовно валідації або стабільності), що має критичне значення для підтвердження інформації у *реєстраційних документах*, слід зберігати протягом терміну дії *реєстраційного посвідчення*. Проте дозволяється видаляти певну документацію (наприклад первинні дані, що супроводжують звіти про валідацію або звіти про стабільність), якщо такі дані замінено повним комплектом нових даних. Слід документувати обґрунтування таких дій з урахуванням вимог до зберігання документації стосовно серії.

6.6. Дані з простежуваності

6.35. Необхідно створити систему, що дозволяє простежувати в обох напрямках клітини/тканини, що містяться у лікарських засобах передової терапії, від моменту відбору донорських матеріалів, протягом виробництва і до постачання готового препарату реципієнту. Таку систему, що може функціонувати в ручному режимі або за допомогою електронних засобів, слід запровадити із самого початку виробництва серій для клінічного використання.

6.36. Інформація з простежуваності має також охоплювати сировину й усі речовини, що контактують з клітинами або тканинами. У цьому підрозділі описано вид та обсяг даних, що виробники лікарських засобів передової терапії зобов'язані підготувати й зберігати.

Національна примітка. Положення щодо простежуваності в ЄС регламентуються ст. 15 Регламенту (ЕС) 1394/2007.

6.37. Виробник має забезпечити зберігання протягом не менше 30 років після закінчення терміну придатності продукції (якщо у *реєстраційних документах* не передбачено тривалішого періоду) таких даних:

і) ідентифікаційний код донорських матеріалів, отриманий від установ із забору тканин/крові. У разі клітин і тканин, таких як клітинні лінії або банки клітин, створені за межами *України*, необхідно зберігати інформацію, що дозволяє ідентифікувати донора.

Національна примітка. В ЄС на клітини і тканини, створені за межами ЄС, не поширюється Директива 2004/23/ЕС[11] або Директива 2002/98/ЕС[12].

[10]~~Виробники~~ лікарських засобів передової терапії можуть дотримуватися принципів, викладених у документі «Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File», опублікованому у томі 4 Eudralex (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol4/2011_site_master_file_en.pdf), а також у настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 «Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці» (див. [8, 9] у додатку НВ «Бібліографія»)».

[11]Див. [10] у додатку НВ «Бібліографія».

[12]Див. [11] у додатку НВ «Бібліографія».

ii) внутрішній код (або інша система ідентифікації), що створений виробником для однозначної ідентифікації тканин/клітин, використовуваних як вихідні матеріали протягом усього виробничого процесу до моменту випуску серії. Виробник має забезпечити можливість завжди встановити зв'язок між внутрішнім кодом та ідентифікаційним кодом донорських матеріалів. У разі вихідних матеріалів, *які створені за межами України*, необхідно забезпечити можливість завжди встановити зв'язок між внутрішнім кодом та ідентифікацією донора;

iii) ідентифікація (у тому числі номеру серії) критичної сировини й інших критичних речовин, що контактують з клітинами або тканинами, використовуваними як вихідні матеріали, і можуть мати значний вплив на безпеку готових лікарських засобів передової терапії (наприклад реагенти біологічного походження, скаффолди, матриці). У разі біологічних матеріалів необхідно також описати ідентифікацію постачальника, види й анатомічні джерела, звідки походить матеріал;

iv) ідентифікація (у тому числі номеру серії) всіх інших діючих речовин, що входять до складу лікарських засобів передової терапії, якщо це стосується справи.

6.38. Якщо як вихідні матеріали для лікарських засобів передової терапії використовують ксеногенні клітини, інформацію, що дозволяє ідентифікувати тварину-донора, слід зберігати 30 років.

6.39. Дані з простежуваності слід зберігати у вигляді документів, що можуть бути перевірені. Припустимо їх зберігати не у складі протоколу виробництва серії за умови, що вони є легко доступними й однозначно взаємопов'язані з відповідним лікарським засобом. У разі побічної реакції у пацієнта система зберігання має забезпечувати швидкий доступ до даних щодо простежуваності.

6.40. За письмовою угодою відповідальність за зберігання даних з простежуваності може бути передана власнику *реєстраційного посвідчення*/спонсору.

7. СИРОВИНА ТА ВИХІДНІ МАТЕРІАЛИ

7.1. Загальні принципи

7.10. Якість сировини та вихідних матеріалів — це ключовий фактор, який слід враховувати під час виробництва лікарських засобів передової терапії. Особливу увагу необхідно приділяти запобіганню контамінації та максимально можливому зменшенню варіабельності сировини й вихідних матеріалів. З огляду на специфікації, що стосуються продукції (наприклад у фармакопейних монографіях, у *реєстраційних документах/досьє досліджуваного лікарського засобу*), визначають умову, чи можуть речовини та матеріали мати певний рівень мікробіологічного навантаження та в якій мірі, або вони мають бути стерильними. Перед введенням у виробничий процес необхідно підтвердити дотримання відповідних вимог.

7.11. Може бути необхідним використання антимікробних засобів для зниження біологічного навантаження, пов'язаного з отриманням живих тканин і клітин. Проте слід підкреслити, що використання антимікробних засобів не може бути заміною виробництва в асептичних умовах. Якщо використовують антимікробні засоби, їх необхідно якнайскоріше видаляти, за винятком тих випадків, коли спеціально передбачена їх наявність у готовому препараті відповідно до *реєстраційних документів/досьє досліджуваного лікарського засобу* (наприклад антибіотики, що є складовою матриці готового препарату). Крім того, важливо забезпечити, щоб антибіотики або антимікробні засоби не заважали випробуванню на стерильність, а також щоб вони не були наявні у готовому препараті (якщо це спе-

ціально не передбачено відповідно до *реєстраційних документів/досьє досліджуваного лікарського засобу*).[13]

7.2. Сировина

7.12. Сировина має бути належної якості відповідно до її призначення. Зокрема, необхідно довести, що ростові властивості живильних середовищ відповідають їх призначенню.

7.13. Наскільки можливо, стосовно сировини, що використовують у виробництві лікарських засобів передової терапії, слід дотримуватися вимог загальної статті *5.2.12 Ph. Eur. щодо вихідних матеріалів біологічного походження для виробництва лікарських засобів на основі клітин і лікарських засобів для генної терапії*. Хоча якість сировини має бути належною для використання у фармації, однак зрозуміло, що у деяких випадках доступні лише матеріали, придатні тільки для дослідницьких цілей. Необхідно розуміти ризики використання матеріалів, придатних тільки для дослідницьких цілей (у тому числі ризики щодо безперервного постачання, коли виробляють великі кількості продукції). Крім того, необхідно гарантувати придатність такої сировини для запланованого застосування, у тому числі, за необхідності, шляхом проведення випробувань (наприклад випробування функціональних характеристик, випробування на безпеку).

7.14. Специфікації на сировину мають відповідати положенням підрозділу 6.2. У разі критичної сировини до специфікації слід включити вимоги до якості, що гарантують придатність для запланованого застосування, а також критерії прийнятності. У разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії ці вимоги до якості необхідно узгодити з постачальником (постачальниками) («узгоджені специфікації»). У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії технічні специфікації на критичну сировину слід узгодити з постачальниками, якщо це можливо. Оцінювання того, чи є певна сировина критичною, має здійснювати виробник (або, залежно від обставин, спонсор, або власник *реєстраційного посвідчення*) з урахуванням специфіки ризиків. Прийняті рішення необхідно документувати. Узгоджені специфікації мають містити аспекти виробництва, випробування та контролю, а також інші аспекти обробки й дистрибуції, за необхідності. Комплект специфікацій має відповідати положенням *реєстраційних документів* або *досьє досліджуваного лікарського засобу*.

7.15. Виробник лікарського засобу передової терапії має перевіряти відповідність матеріалів постачальника узгодженим специфікаціям. Рівень нагляду та подальших випробувань, здійснюваних виробником лікарського засобу передової терапії, має відповідати ризикам, що становлять конкретні матеріали. Допускається покладатися на сертифікати аналізу постачальника тільки за умови належного розуміння всіх ризиків і запровадження заходів для усунення ризиків або їх зниження до прийнятного рівня (наприклад кваліфікація постачальників). У разі сировини, що *зареєстрована* в Україні як лікарський засіб (наприклад цитокіни, альбумін сироватки людини, рекомбінантні протеїни), сертифікат аналізу постачальника не є обов'язковим. Рекомендується використовувати *зареєстровані* лікарські засоби, якщо такі є.

7.16. Необхідно оцінити ризик контамінації сировини біологічного походження під час її пересування по ланцюгу постачання з особливою увагою до аспектів вірусної та мікробіологічної безпеки, а також трансмісивної губчастої енцефалопатії (transmissible spongiform encephalopathy — TSE). Слід дотримуватися вимог останньої редакції нормативного документа щодо мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин (TSE)

[13] *У монографії 2.6.1 Європейської фармакопеї (Ph. Eur.) і ДФУ стосовно випробування на стерильність описано використання нейтралізуючих речовин для препаратів, що містять антибіотики.*

через лікарські засоби для людини та лікарські засоби для застосування у ветеринарії.[14] Якщо існує потенційний ризик контамінації мікоплазмами, пов'язаний із сировиною, виробник лікарського засобу передової терапії має фільтрувати матеріал перед використанням (фільтр з розміром пор 0,1 мкм), якщо постачальник сировини не надав сертифікат випробування цієї сировини, де засвідчено відсутність у ній мікоплазм.

7.17. Необхідно також враховувати ризик контамінації від інших матеріалів, що контактують з виробничим обладнанням або продукцією (наприклад живильні середовища, які використовують для випробувань з моделюванням процесів, а також мастила, що можуть контактувати з продукцією).

7.18. Сировину в зоні зберігання слід належним чином маркувати. Етикетки для критичної сировини мають містити, як мінімум, таку інформацію:

i) надана назва продукції та посилання на внутрішній код (якщо застосовується);

ii) номер серії, наданий при отриманні;

iii) умови зберігання;

iv) статус вмісту (наприклад у карантині, на випробуванні, дозволено до використання, забраковано);

v) термін придатності або дата повторного випробування.

7.19. Якщо використовують повністю комп'ютеризовані системи зберігання, уся зазначена вище інформація не обов'язково має бути вказана на етикетці у формі, придатній для читання. Допускається застосування автоматизованих систем (наприклад використання штрих-кодів).

7.20. Слід використовувати тільки ту сировину, що дозволена до використання особою, відповідальною за контроль якості.

7.21. Виробник лікарського засобу передової терапії має запровадити відповідні заходи для забезпечення простежуваності критичної сировини, щоб у разі необхідності спростити відкликання продукції.

7.3. Вихідні матеріали

7.22. Забір, придбання та випробування тканин і клітин людини, використовуваних як вихідні матеріали, слід здійснювати відповідно до *чинного законодавства України*. У разі клітин, отримуваних з крові, також необхідно дотримуватися положень *чинного законодавства України* стосовно донорства, придбання та випробування. Слід перевірити акредитацію, статус, повноваження або ліцензування постачальника вихідних матеріалів відповідно до вищезазначених нормативно-правових актів.

Національна примітка. У ЄС забір, придбання та випробування тканин і клітин людини, використовуваних як вихідні матеріали, слід здійснювати відповідно до Директиви 2004/23/ЕС, а у разі клітин, отримуваних з крові, необхідно дотримуватися положень Директиви 2002/98/ЕС стосовно донорства, придбання та випробування.

7.23. Якщо використовувані клітини/тканини (наприклад клітинні лінії/банки клітин) створені за межами України, або клітини, отримані до набуття чинності *цією настановою*, виробник лікарського засобу передової терапії (або, залежно від ситуації, спонсор або власник *реєстраційного посвідчення*) має вжити відповідних заходів для гарантування їх якості, безпеки та простежуваності відповідно до умов реєстраційної *документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

[14] ~~*Відповідна*~~ *актуалізована версія загального тексту 5.2.8 «Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії» ДФУ або документа «Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev. 3) (див. [12] у додатку НВ «Бібліографія»).*

7.24. Виробник лікарського засобу передової терапії (або, залежно від ситуації, спонсор або власник *реєстраційного посвідчення*) має встановити вимоги до якості вихідних матеріалів (специфікації), що мають бути узгоджені з постачальником(ами). В узгоджених специфікаціях слід врахувати всі аспекти виготовлення, випробування, контролю, зберігання та інші аспекти обробки й розподілення, за необхідності. Залежно від характеристик продукції можуть бути необхідними додаткові випробування, крім тих, що передбачені *чинним законодавством України*. Узгоджені специфікації мають відповідати положенням *реєстраційної документації* або *досьє досліджуваного лікарського засобу*.

Національна примітка. У ЄС під додатковими випробуваннями в специфікаціях на вихідні матеріали розуміють випробування, що не передбачені в Директиві 2004/23/ЕС або, за необхідності, у Директиві 2002/98/ЕС.

7.25. Виробник лікарського засобу передової терапії має перевіряти відповідність матеріалів постачальника узгодженим специфікаціям. Рівень нагляду та подальшого випробування, здійснюваного виробником лікарського засобу передової терапії, має відповідати ризикам, пов'язаним із конкретними матеріалами.

7.26. Установи з постачання крові й установи з постачання тканин, що є ліцензованими та контрольованими *згідно з чинним законодавством України*, не підлягають додатковому аудиту з боку виробника лікарського засобу передової терапії стосовно дотримання вимог щодо донорства, постачання та випробування відповідно до *чинного законодавства України*, в якій розташована установа з постачання крові/тканин. Проте, рекомендується, щоб в угоді між виробником лікарського засобу передової терапії та установою з постачання крові/тканин була передбачена можливість проводити аудит цієї установи виробником лікарського засобу передової терапії. Більш того, якщо в узгоджених специфікаціях передбачені вимоги, які зобов'язують установу з постачання крові/тканин додатково до діяльності, що є ліцензованою та контрольованою з боку компетентного уповноваженого органу згідно з *чинним законодавством України*, виконувати інші роботи (наприклад, додаткові випробування), то необхідно здійснювати належний нагляд стосовно дотримання додаткових вимог.

7.27. Додатково до специфікацій на вихідні матеріали в угоді між виробником лікарського засобу передової терапії (або, залежно від ситуації, спонсором або власником *реєстраційного посвідчення*) та постачальником (у тому числі установами з постачання крові та тканин) слід викласти чіткі положення про передачу інформації стосовно вихідних матеріалів, зокрема, стосовно результатів виконуваних постачальником випробувань, даних з простежуваності, а також інформації про донора, що може з'явитися після постачання вихідного матеріалу й мати вплив на якість або безпеку лікарських засобів передової терапії, вироблених із цього матеріалу.

7.28. Необхідно оцінити ризик контамінації вихідних матеріалів під час їх пересування по ланцюгу постачання з особливою увагою до аспектів вірусної та мікробіологічної безпеки, а також трансмісивної губчастої енцефалопатії (TSE). Слід дотримуватися вимог останньої редакції нормативного документа щодо мінімізації ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин (TSE) через лікарські засоби для людини та лікарські засоби для застосування у ветеринарії.

7.29. Слід використовувати тільки ті вихідні матеріали, що дозволені до використання особою, відповідальною за контроль якості.

7.30. Якщо для отримання результатів випробування (випробувань), потрібних для видачі дозволу на використання вихідних матеріалів, необхідний тривалий час (наприклад випробування на стерильність), може допускатися обробка вихідних матеріалів до отримання результатів випробування (випробувань). Необхідними є оцінювання та чітке усві-

домлення ризику використання матеріалу потенційно неналежної якості, а також його можливого впливу на інші серії. У такому разі готовий препарат може бути дозволений до випуску лише за умови задовільних результатів таких випробувань, якщо тільки не запроваджені належні заходи зі зниження ризиків (див. також п. 11.3.2).

7.31. Вихідні матеріали в зоні зберігання слід належним чином маркувати. Етикетки для критичної сировини мають містити як мінімум таку інформацію:

i) надана назва та посилання на внутрішній код (якщо застосовується);

ii) номер серії, наданий при отриманні;

iii) умови зберігання;

iv) статус вмісту (наприклад, у карантині, на випробуванні, дозволено до використання, забраковано);

v) термін придатності або дата повторного випробування.

7.32. Якщо використовують повністю комп'ютеризовані системи зберігання, вся зазначена вище інформація не обов'язково має бути наявна на етикетці у формі, придатній для читання. Допускається застосування автоматизованих систем (наприклад використання штрих-кодів).

Обробка вихідних матеріалів

7.33. Якість лікарських засобів передової терапії залежить від якості вихідних матеріалів. Стосовно клітин і тканин людини слід дотримуватися вимог щодо донорства, придбання та випробування, встановлених у *чинному законодавстві України*. Подальшу обробку/виробництво з їх використанням слід здійснювати відповідно до принципів і правил GMP.

Національна примітка. У ЄС вимоги щодо донорства, придбання та випробування клітин і тканин людини встановлені в Директиві 2004/23/ЕС або в Директиві 2002/98/ЕС.

7.34. Однак якщо для виділення клітин/тканин необхідні такі етапи, як відмивання або консервування, їх можна здійснювати також в установі з постачання клітин/крові відповідно до вимог *чинного законодавства України*.

Національна примітка. У ЄС такі етапи, як відмивання або консервування для виділення клітин/тканин можна здійснювати також в установі з постачання клітин/крові відповідно до вимог Директиви 2004/23/ЕС або Директиви 2002/98/ЕС.

7.35. Як виняток, може бути прийнятним, щоб виробництво лікарського засобу передової терапії розпочиналося з використання вже виділених клітин або тканин, певні початкові етапи обробки/виробництва яких відбулися без дотримання вимог GMP, за умови, що такий матеріал неможливо замінити матеріалом, одержаним відповідно до вимог GMP. Використання клітин, що виділені/ізольовані та законсервовані без дотримання вимог GMP, для виробництва лікарського засобу передової терапії допускається лише як виняток і можливе лише за умови здійснення аналізу ризиків для визначення вимог щодо випробувань, необхідних для гарантування якості вихідного матеріалу. Загальну відповідальність за якість, а також її вплив на профіль безпеки й ефективності продукції несе виробник лікарського засобу передової терапії (та/або, залежно від ситуації, спонсор або власник *реєстраційного посвідчення*), навіть якщо певні роботи виконуються за контрактом (є аутсорсинговими). Дозвіл на використання таких клітин/тканин у виробничому процесі має надавати особа, відповідальна за контроль якості, після засвідчення їх якості та безпеки. Крім того, компетентні уповноважені органи мають затвердити стратегію контролю під час експертизи *реєстраційних документів/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

7.36. У разі використання векторів та «голих» плазмід як вихідних матеріалів для виробництва лікарських засобів генної терапії, принципів та правил GMP слід дотримуватися,

починаючи від системи банку, використовуваного для виробництва векторів або плазмід, застосовуваних для переносу генів.

Додаткові положення стосовно ксеногенних клітин і тканин:

7.37. Використання ксеногенних клітин/тканин у виробництві лікарських засобів передової терапії зумовлює додаткові ризики передачі людині відомих і невідомих патогенних організмів, у тому числі потенційний ризик виникнення нових інфекційних хвороб. Тому відбір тварин-донорів необхідно суворо контролювати. Необхідно, щоб тварини-джерела/тварини-донори були здоровими та вільними від специфічних патогенів, їх слід вирощувати в умовах, що передбачають відсутність специфічних патогенів і моніторинг стану здоров'я. Тварин-джерел/тварин-донорів слід розводити в неволі у спеціально призначених для цього об'єктах із закритим доступом. Під час виробництва лікарських засобів передової терапії не допускається використання ксеногенних клітин і тканин, отриманих від диких тварин або з установ із забою скота. Також не можна використовувати клітини і тканини від тварин-засновників.

7.38. Слід запровадити належні заходи для виявлення та попередження випадків, що чинять негативний вплив на здоров'я тварин-джерел/тварин-донорів або на об'єкт із закритим доступом, або на статус тварин-джерел/тварин-донорів як «вільних від специфічних патогенів». Крім того, для дотримання вимог нормативних документів стосовно трансмісивної губчастої енцефалопатії необхідно здійснювати моніторинг і реєстрацію інших випадкових агентів, що становлять проблему (зоонозні захворювання, хвороби тварин-джерел). Слід отримати консультацію спеціаліста стосовно організації програми моніторингу.

7.39. Випадки захворювання, що виникають у групі тварин, необхідно розслідувати стосовно придатності тварин, які контактували з хворою твариною, для подальшого використання (у виробництві, як джерел сировини та вихідних матеріалів, під час контролю якості та випробувань з безпеки). Прийняті рішення слід документувати. Необхідно запровадити процедури зворотного зв'язку з метою інформування у процесі прийняття рішення про подальшу придатність біологічної діючої речовини або лікарського засобу, в якому використовували або до якого включені клітини/тканини тваринного походження. Процес прийняття рішення може включати повторне випробування архівних зразків, отриманих від тієї самої тварини-донора при попередніх заборах (якщо це є здійснюваним), щоб встановити останній випадок забору з негативним результатом.

7.40. Необхідно документувати період виведення лікарських засобів, що були використані для лікування тварин-джерел/тварин-донорів; його слід враховувати, щоб запровадити видалення таких тварин з програми на визначені періоди.

8. СИСТЕМА ПОСІВНИХ КУЛЬТУР І БАНКІВ КЛІТИН

8.10. У разі алогенних продуктів, коли не висувається вимога щодо сумісності між донором і пацієнтом, рекомендується використовувати систему головних і робочих посівних культур/банків клітин. Однак створення посівних культур/банків клітин не є обов'язковим.

8.11. Якщо використовують посівні культури й банки клітин, у тому числі головні та робочі, їх слід створювати за відповідних умов з дотриманням положень GMP, що передбачені цією настановою. Ці умови мають включати належним чином контрольоване навколишнє середовище для захисту посівної культури та банку клітин, а також персоналу, який з ними працює. Під час створення посівної культури та банку клітин у тій самій зоні не можна одночасно обробляти ніякі інші живі організми або інфіковані матеріали (наприклад віруси, клітинні лінії або клітинні штами).

8.12. Кількість генерацій (дуплікацій, пасажів) має відповідати специфікаціям, наведеним у *реєстраційній документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

8.13. Стосовно стадій, що передують створенню головної посівної культури або головного банку клітин, має бути наявна документація, що забезпечує простежуваність, у тому числі щодо питань, пов'язаних із використовуваними під час розробки компонентами, що потенційно можуть впливати на безпеку продукції (наприклад реагенти біологічного походження), від початкового джерела та генетичної розробки, якщо це застосовно.

8.14. Проте є визнаним, що стосовно посівних культур і банків клітин, створених у минулому (наприклад до набуття чинності *цією настановою*) може не бути в наявності повної інформації. Використання вихідних матеріалів, що походять від таких посівних культур/банків клітин, може бути прийнятним лише за виняткових обставин та за умови їх всебічної характеристики, щоб компенсувати відсутню інформацію. Крім того, компетентні уповноважені органи мають узгодити стратегію у рамках експертизи *реєстраційних документів/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

8.15. Випробування з безпеки й характеристика банку клітин є важливими для постійності характеристик від серії до серії та для запобігання контамінації сторонніми агентами. Посівні серії та банки клітин необхідно зберігати й використовувати так, щоб звести до мінімуму ризики їх контамінації (наприклад зберігати в герметичних контейнерах у паровій фазі рідкого азоту) або змінення. Заходи з контролю при зберіганні різних посівних культур/клітин у тій самій зоні або обладнанні мають перешкоджати переплутуванню та запобігати перехресній контамінації з огляду на здатність матеріалів до інфікування.

8.16. Контейнери для зберігання мають бути герметично закупореними та чітко маркованими; їх слід зберігати за відповідної температури. Необхідно вести облік запасів. Слід забезпечити постійний моніторинг температури зберігання й зберігати протоколи контролю. Залежно від ступеня критичності слід розглянути питання щодо систем аварійної сигналізації. Якщо використовується рідкий азот, необхідно також контролювати його рівень. Слід протоколювати відхилення від заданих меж, а також вжиті коригувальні та запобіжні заходи.

8.17. Після створення банків клітин, а також головної та робочої посівних культур вірусів необхідно дотримуватися процедур карантину й видачі дозволу на випуск. Слід документувати докази стабільності та відновлення посівних культур і банків клітин; протоколи слід зберігати таким чином, щоб можна було оцінити тенденції. У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії прийнятним є поетапний підхід. Тобто, до використання препарату в клінічному дослідженні мають бути в наявності попередні дані щодо стабільності (наприклад з начальних етапів розробки або стосовно підхожих клітинних моделей), а у ході клінічного дослідження дані щодо стабільності слід доповнювати даними, отриманими в реальному часі.

8.18. Узяті з блоку кріогенного зберігання контейнери можна повернути у запас лише тоді, коли документально підтверджено підтримування належних умов зберігання.

8.19. Доступ до банків клітин має бути обмежений і наданий тільки уповноваженому на це персоналу.

Клітинний штам

8.20. Препарати на основі клітин часто виробляють з клітинного штаму, отриманого з обмеженої кількості пасажів. На відміну від дворівневої системи головного та робочого банків клітин, кількість виробничих циклів з використанням клітинного штаму обмежена кількістю аліквот, отриманих після експансії, і не охоплює увесь життєвий цикл препарату. Зміни клітинного штаму (у тому числі введення клітин від нових донорів) мають бути відображені в *реєстраційній документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*; умов цих документів необхідно дотримуватися.

8.21. Бажано розділяти штами та зберігати розділені штами в різних місцях, щоб звести до мінімуму ризики їх повної втрати. Контроль у цих місцях зберігання має надавати гарантії, описані в попередніх пунктах.

8.22. Якщо використовують клітинні штами, то обробку, зберігання та видачу дозволу на застосування клітин слід виконувати відповідно до принципів, встановлених стосовно банків клітин.

Клітинні штами/банки та посівні штами вірусів, створені без дотримання GMP до введення в дію *цієї настанови*

8.23. Створення нових клітинних штамів/банків і посівних штамів вірусів слід здійснювати відповідно до принципів і правил GMP. У виняткових і обґрунтованих випадках може бути прийнятним використання клітинних штамів/банків клітин і посівних штамів вірусів, що були створені до введення в дію *цієї настанови* без дотримання GMP повною мірою. У таких випадках необхідно провести аналіз ризиків для визначення вимог до випробувань, необхідних для гарантування якості вихідного матеріалу. В усіх випадках загальну відповідальність за якість, а також її вплив на профіль безпеки й ефективності препарату несе виробник лікарського засобу передової терапії (та/або, залежно від ситуації, спонсор або власник *реєстраційного посвідчення*).

8.24. Використання вихідних матеріалів з клітинних штамів/банків клітин і посівних штамів вірусів, створених до введення в дію *цієї настанови* без дотримання GMP, має бути погоджено компетентними уповноваженими органами в рамках експертизи *реєстраційних документів/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

9. ВИРОБНИЦТВО

9.1. Загальні принципи

9.10. Виробничі операції, у тому числі наповнення, пакування та, якщо це є застосовним, кріоконсервування слід виконувати за чітко встановленими процедурами, призначеними для забезпечення якості продукції, постійності технологічного процесу (відповідно до даної стадії розробки) і для дотримання вимог, викладених у відповідних ліцензіях на виробництво та *реєстраційних документах/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

9.11. У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії обсяг знань і розуміння продукції можуть бути обмеженими, особливо на початкових етапах клінічних досліджень (фази I та I/II). Тому визнано, що зі збільшенням обсягу знань щодо процесу може знадобитися внести зміни у виробничий процес (у тому числі в контроль якості). На ранніх стадіях розробки вкрай важливо ретельно контролювати та документувати виробничий процес. Очікується, що процес виробництва та контроль якості ставатимуть більш досконалими у міру прогресування розробки.

9.12. Виробничі процеси й стратегії їх контролю необхідно регулярно переглядати та, за необхідності, удосконалювати. Хоча це набуває особливого значення на ранніх фазах клінічних досліджень, але важливо також передбачити заходи, необхідні для зменшення варіабельності процесу та підвищення відтворюваності на різних етапах життєвого циклу.

9.13. Якщо затверджено нову виробничу рецептуру або новий процес виробництва, необхідно вжити заходів для доказу їх придатності. Перед запровадженням необхідно розглянути впливи змін у технологічному процесі на якість готового препарату та постійну відтворюваність технологічного процесу (відповідно до даної стадії розробки). Усі зміни до виробничої рецептури або способу виготовлення слід здійснювати згідно з принципами, встановленими у підрозділі 6.2.

9.14. Наскільки можливо, необхідно уникати будь-яких відхилень від інструкцій або методик. Якщо спостерігається відхилення, відповідальна особа має письмово його дозволити (після оцінки впливу цього відхилення на якість, безпеку та ефективність) із залученням, за необхідності, Уповноваженої особи. Відхилення необхідно розслідувати, щоб визначити першопричини й запровадити коригувальні та запобіжні заходи у встановленому порядку.

9.2. поводження із вхідними матеріалами та продукцією

9.15. Усі дії з матеріалами та продукцією (наприклад одержання, карантин, відбір проб, зберігання, маркування та пакування) слід виконувати згідно з письмовими методиками або інструкціями та протоколювати у встановленому порядку. Стратегія контролю має бути адекватною з урахуванням ризиків.

9.16. Усі матеріали, які надходять, слід перевіряти, щоб упевнитися, що доставка відповідає замовленню. У розділі 7 описано спеціальні вимоги стосовно сировини та вихідних матеріалів. Для інших матеріалів є прийнятним покладатися на документи, що надаються третіми сторонами (наприклад постачальником), за умови, що є належне розуміння ризиків і запроваджені відповідні заходи для уникнення ризиків або їх зниження до прийнятного рівня (наприклад кваліфікація постачальників). Якщо необхідно, слід розглянути перевірку ідентичності (ідентифікацію) та/або проведення випробувань.

9.17. Вхідні матеріали та готову продукцію негайно після прийняття або виготовлення слід поміщати у фізичний або адміністративний карантин, доки не буде отримано дозвіл на використання або випуск.

9.18. Перед тим як використовувати у виробництві проміжну та нерозфасовану продукцію, придбану як таку, відповідальна за контроль якості особа має надати дозвіл на її використання після перевірки відповідності цієї продукції застосовуваній специфікації.

9.19. Усі матеріали та продукцію слід зберігати за належних умов для забезпечення якості та належним чином упорядкованими, щоб дозволити розділення серій і оборотність запасу. Особливу увагу слід приділяти запровадженню належних заходів для запобігання переплутуванню аутологічних препаратів й інших препаратів спеціального призначення (тобто препаратів для конкретних пацієнтів).

9.20. Увесь час у ході процесу всі матеріали, контейнери з нерозфасованою продукцією, основні одиниці обладнання та, за необхідності, використовувані приміщення слід марку- вати за допомогою етикеток або іншим способом із зазначенням оброблюваної продукції або матеріалу, його сили дії (якщо це є застосовним) та номера серії. У такому маркуванні також слід позначати стадію технологічного процесу, якщо це можливо.

9.21. Етикетки на контейнерах, обладнанні або приміщеннях мають бути чіткими й однозначними. Часто на етикетках окрім тексту буває доцільно використовувати кольори для зазначення статусу (наприклад у карантині, дозволений, відбракований, чистий). Необхідно перевірити неушкодженість етикеток у даних умовах зберігання або обробки (наприклад ультранизька температура зберігання, водяна баня).

9.22. Контейнери слід чистити, якщо необхідно. Пошкодження контейнерів та інші про- блеми, що можуть негативно впливати на якість матеріалів, необхідно розслідувати, про- токолювати й доповідати про них особі, відповідальній за контроль якості.

9.3. Системи постачання

9.3.1. Вода

9.23. Вода, використовувана у виробництві лікарських засобів передової терапії, має бути відповідної якості; необхідно здійснювати регулярний контроль для перевірки відсутності контамінації (хімічної, біологічної) та, за необхідності, відсутності ендотоксинів.

9.24. Необхідно приділяти увагу технічному обслуговуванню систем водопостачання, щоб уникнути ризику мікробної проліферації. Якщо воду для ін'єкцій виготовляють на дільниці, необхідно приділяти особливу увагу запобіганню росту мікроорганізмів, наприклад, за допомогою постійної циркуляції при температурі понад 70 °С.

9.25. Необхідно здійснювати санітарну обробку трубопроводів води для ін'єкцій, трубопроводів очищеної води та, за необхідності, інших труб для водопостачання згідно з письмовими методиками, що містять детальну інформацію про межі, які потребують вжиття заходів, стосовно мікробіологічної контамінації, а також про заходи, яких слід вживати. Після хімічної санітарної обробки системи водопостачання слід виконати валідовану процедуру промивання для забезпечення того, щоб використовувані для санітарної обробки засоби були ефективно видалені.

9.26. У разі використання попередньо упакованої води для ін'єкцій, що відповідає вимогам *монографії «Вода для ін'єкцій» ДФУ та/або* Європейської Фармакопеї[15], немає необхідності в доведенні відповідної якості води для ін'єкцій, як передбачено в попередніх пунктах.

9.3.2. Медичні гази

9.27. Гази, використовувані у виробництві лікарських засобів передової терапії, мають бути відповідної якості.

9.28. Якщо можливо, гази, що безпосередньо контактують з продукцією під час обробки, мають відповідати вимогам Європейської Фармакопеї. Використання газів технічної якості слід обґрунтувати на підставі аналізу ризиків; їх якість має бути описана в *досьє досліджуваного лікарського засобу/реєстраційних документах*.

9.29. Гази, що використовують на робочому місці в асептичних умовах або що контактують з продукцією, мають проходити через стерилізаційні фільтри. Цілість фільтрів для критичних газів необхідно регулярно підтверджувати через відповідні відрізки часу, що мають бути науково обґрунтованими. У разі серій, призначених для декількох пацієнтів, як правило, критичні газові фільтри слід перевіряти до видачі дозволу на випуск серії. Немає потреби фільтрувати рідкий азот, використовуваний для зберігання клітин у закритих контейнерах.

9.3.3. чиста пара

9.30. Вода, використовувана під час виробництва чистої пари, має бути відповідної якості. Пара, використовувана для стерилізації, має бути належної якості та не містити сторонніх домішок у кількості, що може призводити до контамінації продукції або обладнання.

9.4. Запобігання перехресній контамінації при виготовленні

9.31. Перед початком виробничих операцій слід впевнитися, що робоча зона й обладнання є чистими і вільними від будь-яких вихідних матеріалів, продукції, залишків препаратів або документів, які не потрібні для поточної операції. Слід запобігати переплутуванню матеріалів; необхідно вживати спеціальних запобіжних заходів, щоб уникнути переплутування аутологічних матеріалів або інших матеріалів спеціального призначення.

9.32. На кожній стадії технологічного процесу необхідно захищати продукцію й матеріали від мікробіологічної та іншої контамінації (наприклад пірогенами й ендотоксинами, твердими частинками тощо (скло й інші видимі та майже невидимі частинки)). Необхідно також запровадити відповідні заходи для захисту приготування розчинів, буферних та інших доданих речовин від ризику контамінації (або дотримання прийнятного рівня біологічного навантаження, зазначеного в *реєстраційних документах/досьє досліджуваного лікарського засобу*).

[15] *Монографія 0169 «Water for Injections».*

9.33. Необхідно оцінити ризики перехресної контамінації з огляду на характеристики продукції (наприклад біологічні характеристики вихідних матеріалів, спроможність витримувати методи очищення) та виробничий процес (наприклад застосування процесів, що надають можливість росту стороннім забруднюючим мікроорганізмам). Якщо стерилізація готового препарату неможлива, необхідно приділяти особливу увагу стадіям виробництва, де продукція зазнає впливу навколишнього середовища (наприклад наповнення).

9.34. На всіх стадіях виробництва, на яких може відбуватися небажане утворення аерозолів (наприклад центрифугування, роботи під вакуумом, гомогенізація, обробка ультразвуком), слід запровадити відповідні заходи для зниження ризику перехресної контамінації. Необхідно вживати спеціальних запобіжних заходів під час роботи з інфекційними матеріалами.

9.35. Необхідно запровадити заходи для запобігання перехресній контамінації, що відповідають визначеним ризикам. Заходи, що слід прийняти до уваги для запобігання перехресній контамінації, включають серед іншого:

i) відокремлені приміщення;

ii) призначення технічних засобів у цілому або закритої виробничої зони для виробництва за принципом кампаній (розділення у часі) з подальшим процесом очищення з доведеною ефективністю;

iii) використання «закритих систем» для обробки та трансферу матеріалів/продукції між одиницями обладнання;

iv) використання повітряних шлюзів і перепаду тиску, щоб утримати потенційні забруднюючі частинки у повітрі в межах певної зони;

v) застосування технологій з використанням одноразових засобів;

vi) адекватні процедури очищення. Процедури очищення (спосіб, кількість етапів санітарної обробки тощо) мають бути адаптовані з урахуванням специфічних характеристик продукції та виробничого процесу. Слід здійснити оцінювання ризиків для визначення необхідних процедур очищення/деконтамінації, у тому числі їх частоти. Як мінімум, необхідно проводити відповідне очищення/деконтамінацію між окремими серіями. Слід провести валідацію процедур очищення/деконтамінації, як пояснено в підрозділі 10.2;

vii) інші підхожі технічні заходи, такі як призначення певних частин обладнання (наприклад фільтрів) спеціально для даного виду продукції зі специфічним профілем ризиків;

viii) інші підхожі організаційні заходи, наприклад, утримування спеціального захисного одягу всередині зон, де обробляють продукцію з високим ризиком контамінації, запровадження адекватних заходів обробки відходів, контамінованої промивної води та забрудненого спецодягу або введення обмежень на пересування персоналу.

9.36. Стратегія контролю є багатосторонньою; у ній мають бути враховані всі потенційні ризики, у тому числі заходи стосовно технічних засобів, обладнання й персоналу, контролю сировини й вихідних матеріалів, запровадження ефективних процедур стерилізації та санітарної обробки, а також адекватних систем моніторингу. Сукупність запроваджених заходів має забезпечувати відсутність контамінації продукції, виготовленої на виробничій дільниці. Не можна покладатися винятково на будь-який кінцевий процес або випробування готової продукції.

9.37. Необхідно періодично переглядати ефективність вжитих заходів згідно зі встановленими процедурами. Результатом такого оцінювання має бути запровадження, за необхідності, коригувальних і запобіжних дій.

9.38. Аварійні розливи, особливо живих організмів, необхідно ліквідувати швидко й без- печно. З урахуванням використовуваного в технологічному процесі організму та

пов'язаних з відповідними біологічними матеріалами ризиків необхідно мати кваліфіковані заходи з деконтамінації.

9.5. Асептичне виробництво

9.5.1. Загальні принципи

9.39. Більшість лікарських засобів передової терапії не можна піддавати кінцевій стерилізації. У таких випадках виробничий процес слід здійснювати в асептичних умовах (тобто в умовах, що запобігають мікробній контамінації). Зокрема, стосовно всіх видів виробничої діяльності, що можуть піддавати продукцію ризику контамінації, слід запроваджувати такі заходи:

9.40. (а) Виробництво має відбуватися у чистих зонах із відповідним класом чистоти навколишнього середовища. А саме:

9.41. • Виробництво у закритій системі, в ізоляторі, або ізоляторах з підвищеним тиском: прийнятною є оточуюча чиста зона класу D.

9.42. Ізолятори можна вносити тільки після відповідної валідації. При валідації слід врахувати всі критичні фактори ізоляційної технології, наприклад, якість повітря всередині ізолятора та ззовні (оточуюча зона), режим дезінфекції ізолятора, процес трансферу й цілість ізолятора.

9.43. Необхідно здійснювати рутинний моніторинг, він має включати часті випробування герметичності ізолятора та системи рукавичка/рукав. Трансфер матеріалів в ізолятор та з ізолятора є одним з найбільш можливих джерел контамінації; мають бути запроваджені відповідні заходи контролю.

9.44. Якщо матеріали додають до/вилучають із закритої системи без асептичного з'єднання (наприклад використання стерильних з'єднувачів, використання фільтрів), систему не можна вважати закритою.

9.45. У виняткових обставинах і за умови належного обґрунтування (наприклад виробництво лікарського засобу передової терапії відбувається в операційній, і неможливо перенести виробництво у зовнішнє чисте приміщення, оскільки час між отриманням матеріалу в донора та введенням препарату дуже короткий, а пацієнт також знаходиться в операційній і чекає введення лікарського засобу передової терапії) закриті системи можна встановлювати в контрольованому середовищі, що не відповідає класифікації. Умови операційної, де відбувається виробнича діяльність, мають бути адекватними й достатніми для забезпечення якості та безпеки препарату. Слід підкреслити, що це є прийнятним лише за виняткових обставин, і що продукція не має піддаватися впливу навколишнього середовища у жодний момент (наприклад підтвердження результатами випробування на герметичність і перевірки обладнання тиском). Крім того, необхідно довести, що очікувана клінічна користь для пацієнта перевищує ризики, зумовлені відсутністю класифікованого оточуючого середовища.

9.46. • Виробництво у відкритій системі: як правило, якщо продукція зазнає впливу навколишнього середовища (наприклад робота у ламінарному потоці повітря), для виготовлення й наповнення в асептичних умовах необхідна чиста зона класу А з оточуючою чистою зоною класу В.

9.47. Також слід дотримуватися таких принципів:

– приготування розчинів, що підлягають стерилізуючій фільтрації під час процесу, можна здійснювати у чистій зоні класу С;
– для процесу виробництва вірусних векторів слід застосовувати такі положення:

– стадію експансії перед стерилізуючою фільтрацією можна здійснювати у критичній чистій зоні класу А з оточуючою чистою зоною класу С;
– стерилізуючу фільтрацію та наповнення необхідно здійснювати у критичній чистій зоні класу А з оточуючою чистою зоною класу В, за винятком випадків використання закритої системи зі стерильними з'єднувачами.

9.48. У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії, використовуваних на дуже ранній фазі досліджень/у дослідженнях для перевірки концепції, можливі альтернативні підходи за умов, роз'яснених у п. 2.3.4.

9.49. • Використання таких технологій, як, наприклад, обробка всередині стерильних одноразових комплектів, інкубація у закритих колбах, пакетах або ферментерах[16] у середовищі класу С може бути прийнятним за умови запровадження адекватних заходів контролю для уникнення ризику перехресної контамінації (наприклад відповідний контроль матеріалів, пересування персоналу та чистоти). Слід приділяти особливу увагу, якщо матеріали після цього передають у чисту зону вищого класу чистоти.

9.50. (b) Матеріали, обладнання й інші предмети, внесені в чисту зону, не мають бути джерелом контамінації. У зв'язку з цим слід використовувати двосторонні стерилізатори, встановлені в стіні, або інші ефективні процедури (наприклад шлюзи H_2O_2).

9.51. Стерилізація предметів і матеріалів в інших умовах є прийнятною тільки за умови, що процес стерилізації є валідованим, об'єкти загорнуті в декілька шарів пакувального матеріалу (якщо можливо, кількість шарів має дорівнювати кількості етапів входу в чисту зону або бути більшою), а вхід виконується через повітряний шлюз із відповідними заходами щодо санітарної обробки поверхні. Якщо живильні середовища не отримують готовими до застосування (тобто вже простерилізованими постачальником), рекомендується стерилізувати середовища на місці (*in situ*).

9.52. Якщо стерилізація предметів, матеріалів або обладнання є неможливою, необхідно запровадити суворо контрольований процес для мінімізації ризиків (наприклад обробка біоптатів антибіотиками, стерилізуюча фільтрація вихідних матеріалів, належна дезінфекція матеріалів). Ефективність процесу необхідно перевіряти через відповідні відрізки часу.

9.53. (c) Додавання матеріалів або культур до ферментерів та інших ємностей, а також відбір проб необхідно виконувати в ретельно контрольованих умовах для запобігання контамінації. Необхідно подбати про забезпечення правильного з'єднання ємностей під час додавання або відбору проб. Якщо можливо, слід використовувати стаціонарні стерилізаційні фільтри для рутинного додавання у біореактори газів, середовищ, кислот або лугів, піногасників тощо.

9.54. Відбір проб, додавання та трансфер матеріалів, що містять здатні до реплікації вектори, або матеріалів від інфікованих донорів, слід здійснювати в умовах, що забезпечують запобігання вивільненню вірусних/інфікованих матеріалів.

9.5.2. Валідація виробництва в асептичних умовах

9.55. Валідація виробництва в асептичних умовах має включати випробування з моделюванням процесу. Випробування з моделюванням процесу в асептичних умовах — це проведення виробничого процесу з використанням стерильного середовища для росту мікроорганізмів та/або плацебо (наприклад культуральні середовища клітин, для яких показано, що вони підтримують ріст бактерій) для перевірки того, чи є виробничі процедури адекватними для запобігання контамінації під час виробництва. Результати та висновки необхідно протоколювати. Випробування з моделюванням процесу має відтворювати, наскільки

[16] *Якщо закриті колби, пакети та ферментери дозволяють повністю ізолювати продукцію від навколишнього середовища, їх можна вважати закритими системами і застосовувати відповідні принципи для закритих систем.*

це можливо, рутинний виробничий процес; його слід проводити у тих самих приміщеннях, де відбувається виготовлення. Моделювання процесу має бути спрямованим на всі виконувані операторами дії, включаючи відкриті стадії процесу. Необхідно врахувати всі потенційні втручання в процес і складні умови (наприклад робота вночі).

9.56. За умови належного обґрунтування може бути прийнятною відповідна імітаційна модель (наприклад використання альтернативних інструментів до виробничого комплекту («макетні матеріали»).

9.57. Стосовно стадій, що тривають довгий час, також можуть бути розроблені альтернативні підходи. Моделювання зі скороченням у часі певних видів діяльності (наприклад центрифугування, інкубація) слід обґрунтувати з урахуванням ризиків. У деяких випадках може також бути прийнятним розділити процес на ключові стадії, моделювання яких здійснюють окремо, за умови, що також виконується оцінювання переходів з кожної стадії на наступну. Якщо для виробництва лікарського засобу передової терапії використовується закрита система, при моделюванні процесу особливу увагу слід приділити етапам, пов'язаним із приєднаннями до закритої системи.

9.58. У разі виробництва різних видів лікарських засобів передової терапії можна розглянути такі підходи, як побудова матриць та/або брекетинг. У разі застосування брекетингу повне моделювання процесу відбувається лише стосовно зразків, що знаходяться на крайніх точках певних експериментальних факторів. Такий підхід можна застосовувати, якщо обробка різних препаратів дуже схожа (те саме обладнання та однакові стадії виробництва). У разі побудови матриць можливо поєднати заповнення середовищами для різних лікарських засобів передової терапії, що проходять однакові стадії обробки, за умови, що підхід з побудовою матриць охоплює «найгірший випадок». Одночасне застосування брекетингу та побудови матриць слід належним чином обґрунтувати.

9.59. Заповнені контейнери необхідно перегорнути для забезпечення контакту середовища/плацебо з усіма частинами контейнера/закупорювального елемента та провести інкубацію. Вибір тривалості та температури інкубації має бути обґрунтованим і відповідати процесу, що моделюється, а також обраному середовищу/плацебо.

9.60. Необхідно ідентифікувати всі забруднюючі речовини із заповнених контейнерів. Необхідно провести оцінювання результатів, зокрема, стосовно загальної якості продукції та придатності виробничого процесу. Метою має бути відсутність росту мікроорганізмів. Усі виявлені випадки росту слід розслідувати. Якщо виявлений випадок росту є показником потенційного системного збою, необхідно оцінити потенційний вплив на серії, вироблені за період після останнього успішного випробування з моделюванням процесу шляхом заповнення середовищами, та вжити відповідних коригувальних і запобіжних заходів.

9.61. Для кожного технологічного процесу при його першій валідації моделювання процесу слід здійснювати для трьох послідовних серій із задовільними результатами випробування.

9.62. Моделювання процесу (один цикл) слід періодично повторювати, щоб забезпечити поточне підтвердження здатності процесу й персоналу забезпечувати виробництво в асептичних умовах. Частоту слід визначати на підставі оцінювання ризиків, проте вона, як правило, має бути не рідшою ніж раз на шість місяців (для кожного технологічного процесу).

9.63. Однак у разі нечастого виробництва (наприклад якщо інтервал між виготовленням двох серій становить понад шість місяців) є прийнятним, щоб випробування з моделюванням процесу здійснювали безпосередньо перед виробництвом наступної серії за умови, що результати випробування з моделюванням процесу можуть бути отримані до початку виготовлення. Однак, у разі тривалої перерви у виробництві (наприклад понад рік) перед поновленням технологічного процесу необхідно провести валідацію з трьома циклами.

9.64. Коли визначають частоту випробування з моделюванням процесу, виробник має також взяти до уваги важливість випробування з наповненням середовищами для навчання операторів та їх спроможності працювати в асептичному середовищі (див. підрозділ 3.2).

9.65. Моделювання процесу слід виконувати також у разі, коли запроваджують будь-які значні зміни стосовно процесу (наприклад модифікація системи HVAC, обладнання тощо). У такому разі необхідно здійснювати три цикли.

9.5.3. Стерилізація

9.66. Застосовувані процеси стерилізації мають бути придатними з урахуванням специфічних характеристик продукції. Зокрема, якщо необхідна стерилізація вихідних матеріалів (наприклад хімічних матриць) і сировини, а також допоміжних речовин, необхідно забезпечити, щоб застосовуваний процес стерилізації (наприклад термічна стерилізація, стерилізація опроміненням, стерилізуюча фільтрація або хімічна інактивація) був ефективним щодо видалення контамінуючих речовин за умови збереження активності вихідних матеріалів/сировини та допоміжних речовин.

9.67. Застосовуваний процес (процеси) стерилізації має (мають) пройти валідацію. Слід приділяти особливу увагу, якщо прийнятий метод стерилізації не відповідає вимогам *ДФУ та/або* Європейської Фармакопеї. Додаткові положення щодо методів стерилізації наведені *у додатку 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та/або* у додатку 1 частини I «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use», що опубліковано в томі 4 EudraLex.

9.68. Розчини або рідини, які не можна стерилізувати в остаточній первинній упаковці, необхідно фільтрувати в попередньо простерилізовані контейнери крізь стерильний фільтр з номінальним розміром пор 0,22 мкм (або меншим), або крізь фільтр як мінімум з еквівалентною спроможністю затримувати мікроорганізми.

9.69. Фільтр не має чинити негативного впливу на продукцію (наприклад внаслідок видалення компонентів або вивільнення в продукцію речовин). Перед використанням слід перевірити цілість стерилізаційного фільтра. Якщо є підозра щодо можливого ушкодження фільтра у ході процесу, цілість фільтра необхідно також підтвердити одразу після його застосування випробуванням online відповідним методом (наприклад утворення бульбашок, дифузійний потік, проникнення води або тест на утримання тиску). Якщо перевірити цілість фільтра неможливо (наприклад у разі серії малого розміру), можна застосовувати альтернативний підхід, що базується на оцінюванні ризиків. Той самий фільтр не можна використовувати для різних серій. Крім того, той самий фільтр не слід використовувати понад один робочий день, якщо тільки триваліше використання не пройшло валідацію.

9.6. Інші принципи роботи

9.70. Критичні показники якості (що вказані в реєстраційних документах/*досьє досліджуваного лікарського засобу*) слід піддавати моніторингу через відповідні відрізки часу. Якщо технічно можливо, необхідний постійний моніторинг ключових параметрів процесу (наприклад у біореакторах). Будь-які відхилення слід протоколювати й розслідувати; також слід документувати вжиті заходи.

9.71. Слід здійснювати та протоколювати весь необхідний контроль навколишнього середовища (див. розділ 4.3.3).

9.72. Якщо використовують обладнання для хроматографії, необхідно запровадити відповідну стратегію контролю для матриць, корпусів і супровідного обладнання (відповідно до ризиків), якщо їх використовують при виробництві за принципом кампаній та у навколишніх середовищах багатоцільового призначення. Не слід повторно використовувати

ту саму матрицю на різних стадіях процесу. Можливість такого повторного використання слід підтвердити відповідними даними з валідації. Необхідно визначити критерії прийнятності, робочі умови, методи регенерації, ресурс, методи санітарної обробки або стерилізації хроматографічних колонок.

9.73. Якщо у виробництві лікарських засобів передової терапії використовують іонізуюче опромінення, слід дотримуватися подальших положень, викладених у *додатку 12 «Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та/або* у додатку 12 частини I «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use», що опубліковано в томі 4 EudraLex.

9.7. Упаковка

9.74. Необхідно забезпечити придатність матеріалів первинної упаковки з урахуванням характеристик продукції та умов зберігання (наприклад препарати, що необхідно зберігати за ультранизьких температур). Слід дотримуватися специфікацій, представлених у *реєстраційній документації або досьє досліджуваного лікарського засобу*.

9.75. Рівень документації стосовно підтвердження придатності матеріалів первинної упаковки має відповідати етапу розробки. Для виготовлення *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії необхідно документувати вибір, кваліфікацію, затвердження та постачальників матеріалів первинної упаковки й постійно працювати з ними.

9.76. Для лікарських засобів передової терапії необхідна відповідна упаковка для збереження якості продукції під час зберігання, обробки та транспортування. Особливу увагу слід приділяти закупорюванню контейнерів для забезпечення цілості та якості продукції. У разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії процедури закупорювання необхідно валідувати; їх ефективність необхідно верифікувати через відповідні відрізки часу. Якщо кількість матеріалів є обмеженою, допустимою є валідація з використанням сурогатних матеріалів.

9.77. Необхідно здійснювати перевірки для гарантування правильної роботи пристроїв для зчитування електронних кодів, лічильників етикеток або подібних пристроїв. Етикетки мають залишатися неушкодженими за умов транспортування та зберігання (наприклад ультранизькі температури).

9.78. Перед операцією етикетування продукції робоча зона й все використовуване обладнання мають бути чистими та вільними від продукції, матеріалів або документів, що не потрібні для поточної операції. Слід вживати запобіжних заходів для уникнення переплутування препаратів і захисту продукції від ризику контамінації.

<u>Додаткові вимоги у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії</u>

9.79. Порівняно із *зареєстрованими* лікарськими препаратами пакування та маркування досліджуваних лікарських засобів передової терапії, можливо, є більш складними та з більшою схильністю до помилок (які також складніше виявити), особливо коли використовують «сліпі» препарати з подібним зовнішнім виглядом. Тому слід запровадити спеціальні запобіжні заходи.

9.80. Під час упаковки досліджуваних лікарських засобів передової терапії може бути необхідним одночасно обробляти різні препарати на одній лінії пакування. Слід звести до мінімуму ризик переплутування продукції шляхом виконання відповідних процедур та/або використання спеціалізованого обладнання, за необхідності, а також відповідного навчання персоналу.

9.81. Маркування досліджуваних лікарських засобів передової терапії слід здійснювати з дотриманням вимог *чинного законодавства України*. Якщо необхідно змінити дату закін-

чення терміну придатності, на досліджуваний лікарський засіб передової терапії слід нанести додаткову етикетку. На цій додатковій етикетці має бути зазначена нова дата закінчення терміну придатності та повторний номер серії. Її можна розміщувати поверх старої дати, але не на первинний номер серії, що пов'язано з контролем якості.

Національна примітка. У ЄС маркування досліджуваних лікарських засобів передової терапії слід здійснювати з дотриманням вимог Регламенту (EU) № 536/2014.

9.82. Операції повторного пакування та повторного маркування має виконувати належним чином навчений персонал відповідно до спеціальних стандартних робочих методик, їх має контролювати інша особа.

9.83. Якщо препарати кодують, у досьє специфікацій на лікарський засіб слід описати систему кодування (див. підрозділ 6.2). Якщо відповідальність за створення кодів рандомізації передана виробнику, то перш ніж постачати досліджувані лікарські засоби виробник має забезпечити, щоб інформація щодо розкодування була надана відповідному персоналу відповідального дослідницького центру. Необхідно запровадити спеціальні запобіжні заходи для уникнення ненавмисного розкодування внаслідок зміни зовнішнього вигляду у разі різних серій пакувальних матеріалів.

9.8. Готова продукція

9.84. Як правило, готову продукцію слід тримати у карантині до отримання дозволу на випуск за умов, встановлених виробником відповідно до положень *реєстраційної документації* або *досьє досліджуваного лікарського засобу*. Однак зрозуміло, що через короткий термін зберігання фізичний або адміністративний карантин лікарських засобів передової терапії не завжди можливий. Положення щодо видачі дозволу на випуск препаратів до завершення всіх випробувань з контролю якості наведені у п. 11.3.2.

9.85. Заповнені контейнери з препаратами для парентерального введення необхідно перевіряти кожний окремо на наявність сторонньої контамінації або інших дефектів. У разі візуальної перевірки її слід виконувати за відповідних умов освітлення й фону.

9.86. Усі виявлені дефекти необхідно протоколювати й розслідувати. Вимоги, викладені в підрозділі 14.1, застосовні також у разі наявності дефектів, виявлених на цьому етапі.

9.87. Готові препарати необхідно зберігати за адекватних умов для збереження якості продукції та для запобігання переплутуванню. Особливу увагу слід приділяти запровадженню відповідних заходів для запобігання переплутуванню аутологічних препаратів та іншої продукції спеціального призначення (наприклад препаратів, призначених для конкретних пацієнтів).

9.9. Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали

9.88. Відбраковані матеріали необхідно чітко маркувати як такі й зберігати окремо в закритих зонах (наприклад у закритих приміщеннях). Вихідні матеріали та сировину слід або повертати постачальникам, або видаляти з виробничого середовища. Будь-яка з виконуваних дій має бути схвалена уповноваженим на це персоналом і запротокольована.

9.89. Повторну обробку бракованої продукції можна здійснювати тільки у виняткових випадках. У разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії повторна обробка дозволяється, лише якщо така можливість передбачена в *реєстраційних документах*. Якщо у винятковому випадку відбувається повторна обробка досліджуваних лікарських засобів передової терапії, про це необхідно інформувати компетентні уповноважені органи.

9.90. Крім того, використання повторно оброблених матеріалів можливе лише за умови, що це не впливає на якість готової продукції, яка відповідає вимогам специфікацій. Особа, відповідальна за контроль якості, має оцінити необхідність додаткових випробу-

вань готової продукції, що зазнала повторної обробки, або до якої було введено повторно оброблену продукцію. Повторну обробку слід протоколювати. Перед видачею дозволу на випуск продукції Уповноважена особа має провести її сертифікацію.

9.91. Повернені препарати, що вийшли з-під контролю виробника, необхідно маркувати як такі й зберігати окремо, щоб вони були недоступні для подальшого клінічного використання, крім випадків, коли особа, відповідальна за контроль якості, після критичного оцінювання визнала їх якість безсумнівно задовільною.

10. КВАЛІФІКАЦІЯ ТА ВАЛІДАЦІЯ

10.1. Кваліфікація приміщень та обладнання

10.1.1. Загальні принципи

10.10. Приміщення й обладнання, використовувані у виробництві лікарських засобів передової терапії, мають бути кваліфіковані. Шляхом кваліфікації приміщень та обладнання встановлюють, що ці приміщення й обладнання є придатними для запланованих операцій.

10.11. Рішення про сферу й масштаб кваліфікації має ґрунтуватися на оцінюванні ризиків, що слід документувати. Під час визначення стратегії кваліфікації приміщень та обладнання необхідно враховувати таке:

10.12. (a) Проводити кваліфікацію чистих зон слід згідно зі стандартом *ДСТУ ISO 14644-1* або ISO 14644-1, а повторну кваліфікацію через відповідні відрізки часу згідно зі стандартом *ДСТУ ISO 14644-2* або ISO 14644-2. Зокрема, щорічно слід виконувати періодичні класифікаційні випробування (згідно зі стандартом *ДСТУ ISO 14644-1* або ISO 14664-1), однак їх частоту можна зменшити на підставі оцінювання ризиків, обсягу системи моніторингу та даних, що постійно знаходяться у межах або на рівнях прийнятності, визначених у плані моніторингу.

10.13. (b) Якщо застосовують комп'ютеризовані системи, їх валідація має узгоджуватися з їх впливом на якість продукції[17]. У разі комп'ютеризованих систем, застосовуваних у критичних процесах, необхідно вжити заходів для забезпечення безперервності роботи у разі збоїв у системі (наприклад, ручне управління або альтернативна система).

10.14. (c) У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії необхідно проводити верифікацію, як мінімум, придатності системи забезпечення якості повітря (згідно зі стандартами *ДСТУ ISO 14644-1* або ISO 14644-1 та *ДСТУ ISO 14644-2* або ISO 14664-2) і придатності приміщень для адекватного контролю ризиків мікробіологічної контамінації та контамінації механічними частинками. Стосовно інших аспектів приміщень, що є критичними з урахуванням специфіки ризиків запланованого виробничого процесу, необхідно провести кваліфікацію (наприклад засоби ізоляції, якщо використовують здатні до реплікації вірусні вектори). Необхідно також кваліфікувати критичне обладнання.

10.15. Перед початком виробництва лікарського засобу передової терапії нового виду у приміщеннях, що вже пройшли кваліфікацію, виробник має оцінити, чи є потреба у повторній кваліфікації з урахуванням специфіки ризиків і характеристик нового виробничого процесу/нового препарату. Наприклад, якщо приміщення були кваліфіковані для відкритого ведення процесу, а вводять закриту систему, можна вважати, що (проведена) кваліфікація приміщень охоплює «найгірший випадок», і тому повторна кваліфікація не потрібна. На відміну від цього, коли приміщення були кваліфіковані для простого виробничого процесу, а запроваджують більш складний процес, для якого, наприклад, може бути необхідний додатковий рівень ізоляції, повторна кваліфікація необхідна. Аналогічно, якщо

[17] *~~Принципи~~, що застосовують до валідації комп'ютерного обладнання, встановлені у додатку 11 «Комп'ютеризовані системи» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та у додатку 11 частини I «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use», що опубліковано в томі 4 EudraLex. Див. [2, 3] у додатку НВ «Бібліографія».*

відбувається значна зміна планування приміщень, необхідно провести оцінювання для визначення того, чи необхідна повторна кваліфікація.

10.16. Технічні засоби й обладнання необхідно повторно оцінювати через відповідні відрізки часу для підтвердження того, що вони залишаються придатними для запланованих операцій.

10.1.2. Етапи процесу кваліфікації

Встановлення специфікацій за вимогами користувача:

10.17. Виробник або, залежно від ситуації, спонсор або власник *реєстраційного посвідчення* має визначити специфікації для приміщень й обладнання. Специфікації за вимогами користувача мають сприяти адекватному вирішенню питання стосовно критичних показників якості продукції та виявлених ризиків, пов'язаних з виробничим процесом (наприклад заходи запобігання перехресній контамінації у разі технічних засобів багатоцільового призначення). У рамках специфікацій за вимогами користувача необхідно також приділити увагу придатності матеріалів, з яких вироблені частини обладнання, що контактують з продукцією.

Кваліфікація проекту (DQ):

10.18. Необхідно довести та задокументувати відповідність специфікацій за вимогами користувача правилам GMP.

Верифікація відповідності специфікаціям за вимогами користувача:

10.19. Виробник або, залежно від ситуації, спонсор або власник *реєстраційного посвідчення* мають підтвердити, що приміщення/обладнання відповідають специфікаціям за вимогами користувача та вимогам GMP. Як правило, для цього необхідні такі етапи:

10.20. (a) *Кваліфікація монтажу (IQ)*: як мінімум, слід провести верифікацію того, що:

i) компоненти, обладнання, трубопроводи й інші системи встановлені відповідно до специфікацій за вимогами користувача;

ii) надані інструкції з експлуатації та технічного обслуговування (за необхідності), а також

iii) прилади належним чином калібровані, а пов'язана з ними аварійна сигналізація функціонує (якщо це є застосовним).

10.21. (b) *Кваліфікація функціонування (OQ)*: слід провести випробування щодо придатності приміщень та обладнання для роботи згідно з проектом (у тому числі за умов «найгіршого випадку»).

10.22. (c) *Кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ)*: слід провести випробування щодо придатності приміщень та обладнання для постійної роботи згідно з вимогами запланованого виробничого процесу (з урахуванням найгірших умов). Прийнятним є випробування з сурогатними матеріалами або моделюючою продукцією.

10.23. Перед наступним етапом кваліфікації необхідно розглянути всі виявлені відхилення. Проте зрозуміло, що в деяких випадках може бути прийнятним одночасне проведення IQ, OQ і PQ. Може також бути прийнятним проведення валідації процесу одночасно з PQ.

10.24. Якщо транспортування й монтаж не впливають на функціональні характеристики обладнання, огляд документації та деякі випробування можна здійснити на виробничій дільниці постачальника (наприклад шляхом заводських приймальних випробувань) без потреби повторювати відповідні елементи IQ/OQ на дільниці виробника.

10.25. Аналогічно під час валідації декількох ідентичних одиниць обладнання є прийнятним для виробника запровадити належну стратегію випробування, засновану на оцінюванні ризиків.

Документація:

10.26. Необхідно написати звіт, у якому узагальнюють отримані результати й висновки. Якщо документацію стосовно кваліфікації надає третя сторона (наприклад постачальник, монтажники), виробник лікарського засобу передової терапії або, залежно від ситуації, спонсор або власник *реєстраційного посвідчення* має оцінити, чи є надана документація достатньою, або слід провести додаткові випробування на виробничій дільниці для підтвердження придатності обладнання (наприклад якщо є нестача інформації з огляду на запланований виробничий процес, якщо обладнання планується використовувати іншим чином, ніж призначено виробником цього обладнання тощо).

10.27. Якщо проведення кваліфікації приміщень/обладнання передано за контрактом третій стороні (аутсорсинг), також слід дотримуватися принципів, викладених у розділі 13.

10.2. Валідація очищення

10.28. Необхідно провести валідацію процедур очищення інструментів багаторазового використання та частин обладнання, що контактують з продукцією.

10.29. Валідація очищення — це документоване підтвердження того, що в результаті певних процедур очищення забруднюючі речовини, залишки попереднього препарату й засоби для очищення видаляються ефективно та відтворювано таким чином, щоб рівень їх вмісту був нижчим за попередньо встановлене граничне значення. Може існувати декілька підходів до проведення валідації очищення. Метою є доказ того, що процес очищення постійно відповідає попередньо встановленим критеріям прийнятності. Необхідно належним чином оцінити ризик контамінації мікроорганізмами й ендотоксинами.

10.30. При визначенні стратегії валідації очищення слід застосовувати такі положення:

– необхідно визначити фактори, що впливають на ефективність процесу очищення (наприклад оператори, час промивання, очищувальне обладнання, кількість застосовуваних засобів для очищення). Якщо визначено варіабельні фактори, то основою для валідаційних досліджень очищення мають бути умови «найгірших випадків»;
– слід взяти до уваги вплив часу між виробництвом та очищенням, а також між очищенням і подальшим використанням, щоб стосовно даного процесу очищення визначити період, протягом якого об'єкти можна залишати брудними до очищення, а також періоду, протягом якого вони залишаються чистими після очищення;
– можна використовувати моделюючі речовини, якщо це виправдано нестачею вихідних матеріалів.

10.31. Процедури очищення в разі дуже схожих лікарських засобів передової терапії не має потреби валідувати окремо. Прийнятним є одне валідаційне дослідження з урахуванням умов «найгіршого випадку».

10.32. Валідацію очищення слід описати в документі, що має містити:

i) *детальну процедуру очищення для кожної одиниці обладнання*: прийнятними є підходи, що передбачають групування[18], якщо вони належним чином обґрунтовані (наприклад очищення технологічних ємностей однакової конструкції, але різної місткості). Якщо обладнання однакових видів згруповано разом, необхідно обґрунтувати вибір спеціального обладнання для валідації очищення. Вибір обладнання має бути репрезентативним щодо умов «найгірший випадок» (наприклад ємність більшої місткості);

ii) *процедури відбору проб*: відбір проб можна виконувати за допомогою тампонів та/або змивів або в інший спосіб залежно від виробничого обладнання. Матеріали та спосіб відбору проб не мають впливати на результат. У разі тампонів проби слід відбирати в місцях,

[18] *Такий план передбачає, що валідація за умов граничних значень поширюється на умови з будь-якими проміжними значеннями.*

визначених як «найгірший випадок». Необхідно показати можливість вилучення речовин з усіх матеріалів, що контактували з продукцією під час відбору проб з обладнання всіма застосовуваними способами відбору проб;

iii) *необхідно застосовувати валідовані аналітичні методики*;

iv) *критерії прийнятності*, у тому числі наукове обґрунтування у разі встановлення спеціальних меж.

10.33. Щоб підтвердити, що метод очищення є валідованим, процедуру очищення слід виконати достатню кількість разів, яка визначена на підставі оцінювання ризиків і відповідності критеріям прийнятності (як правило, мінімум три послідовні серії). Валідація очищення може бути скороченою або взагалі непотрібною, якщо у виробничому процесі задіяні тільки засоби одноразового використання.

10.34. При валідації очищення важливою складовою критеріїв прийнятності є візуальний контроль чистоти. Однак, як правило, є неприйнятним застосування лише цього критерію. Так само не вважають прийнятним підходом повторне очищення й повторні випробування доти, доки не будуть досягнуті прийнятні результати стосовно залишків.

Підхід у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії

10.35. У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії є прийнятною верифікація очищення. У таких випадках необхідна наявність достатніх даних з верифікації, щоб зробити висновок, що обладнання чисте й придатне для подальшого використання.

10.3. Валідація процесу

10.36. Валідація процесу — це документоване підтвердження того, що виробничий процес може здійснюватися з відтворюваними результатами в межах встановлених параметрів. Хоча визнано, що для лікарських засобів передової терапії притаманна в деякій мірі варіабельність готової продукції внаслідок характеристик вихідних матеріалів, однак мета валідації процесу в разі лікарських засобів передової терапії — довести, що показники готової продукції знаходяться в межах заданого діапазону (відповідно до положень *реєстраційних документів*).

10.37. Стратегію валідації процесу слід викласти в документі («Протокол валідації»). У протоколі мають бути визначені (та обґрунтовані за необхідності) критичні параметри процесу, критичні показники якості та пов'язані з ними критерії прийнятності на основі даних розробки або документованих знань про процес. Прийнятий підхід має бути обґрунтованим. За необхідності в протоколі мають бути визначені інші (некритичні) показники та параметри, що підлягають дослідженню або моніторингу під час діяльності з валідації, а також причини їх включення.

10.38. У протоколі слід також навести таку інформацію:

i) перелік використовуваного обладнання/приміщень (у тому числі обладнання для вимірювання/моніторингу/запису результатів) разом зі статусом калібрування;

ii) перелік аналітичних методик та яким чином їх слід валідувати, за необхідності;

iii) запропоновані параметри контролю в процесі виробництва з критеріями прийнятності та причинами вибору кожного параметру;

iv) якщо необхідно, додаткові випробування, що слід провести, з критеріями прийнятності;

v) план відбору проб та його обґрунтування;

vi) методи протоколювання й оцінювання результатів;

vii) процес видачі дозволу на випуск і сертифікації серій (якщо це є застосовним);

viii) специфікації на готову продукцію (як передбачено в *реєстраційній документації*).

10.39. Як правило, є визнаним, що валідацією процесу можна вважати виробництво як мінімум трьох послідовних серій, виготовлених за звичайних умов. Можна обґрунтувати іншу кількість серій з урахуванням того, чи застосовуються стандартні способи виробництва, чи подібна продукція або процеси вже запроваджені на цій виробничій дільниці; беруть до уваги також варіабельність вихідного матеріалу (аутологічний або алогенний), показання до клінічного застосування (рідкісне захворювання: будуть вироблені лише поодинокі серії).

10.40. Через обмежену доступність клітин/тканин, що є типовим для більшості лікарських засобів передової терапії, необхідною є розробка прагматичних підходів. Під час вибору підходу до валідації процесу слід взяти до уваги кількість наявних тканин/клітин і спрямувати його на отримання максимального досвіду стосовно процесу з кожної серії, що виробляється. Скорочену валідацію процесу слід, де можливо, компенсувати додатковим контролем у процесі виробництва для підтвердження стабільності технологічного процесу:

Валідація з сурогатними матеріалами

10.41. Якщо спостерігається нестача вихідних матеріалів, може бути прийнятним використання сурогатних матеріалів (наприклад аутологічні лікарські засоби передової терапії, алогенні в разі сумісного донора, алогенні, якщо не відбувається вирощування клітин для створення головного банку клітин). Необхідно оцінити репрезентативність сурогатного вихідного матеріалу з урахуванням, у тому числі, наприклад, віку донора, використання матеріалів від здорових донорів, анатомічного походження (наприклад стегнова кістка на заміну гребеня клубової кістки) або різних характеристик (наприклад використання репрезентативних типів клітин з більшою кількістю пасажів, ніж передбачено у специфікаціях на препарат).

10.42. Якщо можливо, слід розглянути питання стосовно доповнення сурогатних матеріалів зразками справжніх вихідних матеріалів для ключових аспектів виробничого процесу. Наприклад, у випадку лікарського засобу передової терапії, що виготовляють на основі модифікації аутологічних клітин для лікування генетичного захворювання, валідацію процесу з використанням аутологічних клітин (на які впливають умови) можна обмежити тими частинами процесу, що спрямовані саме на генетичну модифікацію. Стосовно інших аспектів валідацію можна проводити із застосуванням репрезентативних сурогатних клітин.

Підходи із супутньою валідацією

10.43. Через обмежене забезпечення вихідними матеріалами та/або якщо існує значна перевага користі порівняно з ризиком для пацієнта, може бути прийнятною супутня валідація. Рішення про проведення супутньої валідації має бути обґрунтованим; необхідно визначити протокол. У подальшому слід використовувати регулярний перегляд даних щодо виробництва серій для підтвердження того, що виробничий процес може забезпечити відповідність продукції специфікаціям, передбаченим у *реєстраційній документації*.

10.44. Якщо прийнято підхід із супутньою валідацією, слід мати достатні дані для того, щоб зробити висновок про відповідність серії визначеним критеріям. Результати й висновок мають бути офіційно задокументовані та надані Уповноваженій особі перед сертифікацією серії.

Стратегія валідації у разі дуже подібних препаратів

10.45. Коли ту саму виробничу платформу використовують для кількох дуже подібних препаратів (наприклад генетично модифіковані клітини, в яких продукуються вірусні вектори згідно з таким самим виробничим процесом), то обсяг робіт з валідації для кожного нового препарату має бути заснований на обґрунтованому та задокументованому оціню-

ванні ризиків з боку процесу. При цьому слід враховувати обсяг знань про процес, у тому числі вже проведені роботи з валідації процесу стосовно кожного суттєвого етапу процесу. Таким чином, оскільки інші етапи виробництва залишаються однаковими, можна обмежити валідацію тільки тими етапами, що є для процесу новими.

Досліджувані лікарські засоби передової терапії

10.46. Процес виробництва у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії не обов'язково має бути валідованим, але необхідно запровадити відповідні заходи з моніторингу та контролю для забезпечення відповідності вимогам, передбаченим у *досьє досліджуваного лікарського засобу*. Крім того, процеси в асептичних умовах (та процеси стерилізації, якщо їх застосовують) мають бути валідовані.

10.47. Необхідно накопичувати дані щодо валідації/оцінювання процесу протягом розробки. Слід зауважити, що в разі клінічного дослідження, яке проводиться для отримання *реєстраційного посвідчення*, важливо показати, що процес виробництва досліджуваного лікарського засобу передової терапії забезпечує відповідне виготовлення.

10.4. Валідація методик випробувань

10.48. Мета валідації аналітичних методик — це гарантування придатності цих методик їх призначенню. Аналітичні методики, описані в Європейській Фармакопеї, фармакопеї держави ЄС і *ДФУ*, або методики, які містять посилання на спеціальну монографію на препарат і виконувані згідно з цією монографією, як правило, вважають валідованими. У таких випадках слід провести верифікацію придатності валідованого випробування для передбачуваного застосування.

10.49. На етапі подання *заяви про державну реєстрацію* всі аналітичні методики мають бути валідованими.

Досліджувані лікарські засоби передової терапії

10.50. Під час клінічної розробки можна застосовувати поетапний підхід:

– дослідження, що вперше проводяться за участю людей, і пошукові клінічні дослідження: необхідно провести валідацію методики випробування на стерильність і методики кількісного визначення мікробіологічним методом. Крім того, необхідно також провести валідацію інших кількісних випробувань, призначених для гарантування безпеки пацієнта (наприклад якщо використовують ретровірусні вектори, необхідно провести валідацію аналітичних методик визначення здатних до реплікації ретровірусів);
– під час клінічної розробки слід встановити придатність аналітичних методик, використовуваних для оцінювання критичних показників якості (наприклад інактивація/видалення вірусів та/або інших домішок біологічного походження), однак немає вимоги щодо їх повної валідації. Методику кількісного визначення слід валідувати до початку основних клінічних досліджень;
– основні клінічні дослідження: слід провести валідацію аналітичних методик, використовуваних під час видачі дозволу на випуск серії, а також для випробування стабільності.

10.5. Валідація умов транспортування

10.51. Умови транспортування можуть мати суттєвий вплив на якість лікарських засобів передової терапії. Умови транспортування мають бути визначені в письмовому вигляді.

10.52. Необхідно показати адекватність визначених умов транспортування (наприклад температури, типу контейнера тощо).

10.53. Дотримання визначених умов транспортування не належить до сфери відповідальності виробника (якщо така відповідальність не встановлена в контракті). Дотримання таких умов не належить до сфери GMP.

11. УПОВНОВАЖЕНА ОСОБА ТА ВИПУСК СЕРІЇ

11.1. Загальні принципи

11.10. На кожній виробничій дільниці лікарських засобів передової терапії, розташованій в *Україні*, має бути, як мінімум, одна Уповноважена особа (Qualified Person — QP).[19] Не виключено, що та сама Уповноважена особа може здійснювати діяльність на двох або більше дільницях, за умови, що це не обмежує здатність Уповноваженої особи виконувати свої обов'язки на кожній дільниці на постійній основі.

11.11. Без обмеження положень підрозділу 11.5, серії лікарських засобів передової терапії можуть бути дозволені до продажу, постачання на ринок або до використання у клінічних дослідженнях після сертифікації Уповноваженою особою. Доки не видано дозвіл на випуск серії, вона має залишатися на виробничій дільниці або передаватися в карантин на іншу ліцензовану дільницю. Необхідно запровадити заходи безпеки для гарантії того, що серії, які не пройшли сертифікацію, не будуть дозволені до випуску. Такі заходи безпеки можуть бути фізичними (через використання розділення та етикетування) або електронними (через використання комп'ютеризованих систем). Якщо серії, які не пройшли сертифікацію, переміщують з однієї ліцензованої дільниці на іншу, заходи безпеки для запобігання достроковому випуску мають залишатися в дії.

11.2. Уповноважена особа

11.12. Крім кваліфікації згідно з вимогами *чинного законодавства України*, Уповноважені особи, відповідальні за лікарські засоби передової терапії, повинні пройти навчання та мати досвід, що стосується специфічних характеристик таких препаратів, включаючи біологію клітин і тканин, біотехнологічні методи, обробку клітин, випробування стосовно показників та активності. Уповноважені особи повинні володіти детальними знаннями щодо видів лікарських засобів передової терапії та стадій виробництва, за які вони несуть відповідальність.

Національна примітка. У ЄС кваліфікаційні вимоги до Уповноваженої особи (Qualified Person — QP) викладено у ст. 49 Директиви 2001/83/ЕС.

11.13. Основний обов'язок Уповноваженої особи — це перевірити й засвідчити, що кожна вироблена в *Україні* серія, виготовлена та перевірена згідно з:

i) вимогами, передбаченими у *реєстраційній документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*;

ii) відповідними нормативно-правовими актами, що регулюють виробництво лікарських засобів, у тому числі GMP, а також

iii) відповідними специфікаціями на препарат у країні призначення (у разі експорту).

11.14. Уповноваженим особам має бути наданий доступ до:

i) необхідної інформації, передбаченої у *реєстраційній документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*, для оцінки дотримання відповідних вимог, а також

ii) відповідних даних стосовно всього процесу виробництва лікарського засобу передової терапії, у тому числі діяльності з імпорту, якщо така має місце.

Імпортовані лікарські засоби передової терапії

[19] *Це положення стосовно ЕЕА викладено в ст. 48(1) Директиви 2001/83/ЕС, а також у ст. 61(2)(b) Регламенту (ЕЦ) № 536/2014 (див. [5, 6] у додатку НВ «Бібліографія»).*

11.15. У разі імпорту досліджуваних лікарських засобів передової терапії з *інших країн* Уповноважена особа має гарантувати, що якість серії відповідає положенням *досьє досліджуваного лікарського засобу* (у тому числі, що дотримані вимоги досьє специфікацій на лікарський засіб), і що серія була вироблена згідно зі стандартами якості як мінімум еквівалентними вимогам GMP, застосовуваним в *Україні*.[20]

11.16. У разі імпорту *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії з *інших країн* Уповноважена особа має гарантувати, що якість серії відповідає положенням *реєстраційних документів*, у тому числі за допомогою повного якісного й кількісного аналізу діючої(их) речовини (речовин), а також інших необхідних перевірок.[21] Проте визнано, що в разі лікарських засобів передової терапії не завжди можливо виділити діючу речовину з готового препарату. Стратегія повторного аналізу має відповідати положенням *реєстраційних документів*.

11.17. Крім того, у випадках обмеженої кількості матеріалу (наприклад аутологічні препарати) або короткого терміну зберігання, що перешкоджає проведенню подвійних випробувань при видачі дозволу на випуск, може бути виправданим покладатися на випробування, проведені в *іншій країні*. У таких випадках випробування в *іншій країні* слід виконувати в установах, що мають сертифікат GMP (у разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії), або в умовах GMP, що еквівалентні умовам, застосовуваним в Україні (у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії).

11.18. Якщо Уповноважена особа має намір приймати рішення на підставі випробувань зразків, відібраних в *іншій країні*, умови транспортування та зберігання мають бути адекватними для забезпечення того, щоб відібрані в *іншій країні* зразки залишалися репрезентативними для серії.

11.19. У будь-якому разі необхідно перевірити умови зберігання та транспортування перед сертифікацією серії; ці умови мають відповідати положенням *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*.

Прийняття рішення на підставі оцінювання GMP третьою стороною, наприклад, аудитів

11.20. У деяких випадках Уповноважена особа може приймати рішення на підставі аудитів, проведених третіми сторонами, які провели атестацію на загальне дотримання GMP на виробничих дільницях, задіяних у виробництві препарату. У таких випадках слід чітко встановити межі відповідальності, а також дотримуватися загальних вимог, викладених у розділі 13.

11.21. Уповноваженій особі має бути наданий доступ до усієї документації, що спрощує огляд результатів аудиту й дає підстави покладатися на аутсорсингову діяльність.

Участь декількох Уповноважених осіб

11.22. Уповноважена особа, яка здійснює сертифікацію серії готового препарату, може нести повну відповідальність за всі етапи виробництва серії, або може поділяти відповідальність з іншими Уповноваженими особами, які підтвердили відповідність певних етапів при виробництві та контролі серії.

11.23. Якщо на дільниці виконують операції з виробництва лише частково, Уповноважена особа на цій дільниці має (як мінімум) підтвердити, що здійснені на дільниці операції виконані згідно з GMP й умовами письмової угоди, що регулює роботи, за які відповідають на цій дільниці.

11.24. Якщо в оцінюванні серії бере участь не одна Уповноважена особа, а декілька, то розподіл відповідальності між Уповноваженими особами стосовно відповідності серії

[20] *~~У ЄС таке~~ положення встановлено у ст.ст. 62 та 63(3) Регламенту (EU) № 536/2014.*
[21] *У ЄС таке положення встановлено у ст. 51(1)(b) Директиви 2001/83/ЕС.*

готової продукції (у тому числі детальна інформація щодо відповідальності за оцінювання будь-яких відхилень) має бути чітко встановлений у письмовому вигляді.

11.25. Уповноваженій особі має бути наданий доступ до всієї документації, що пов'язана з її обов'язками, за які вона несе відповідальність.

11.3. Видача дозволу на випуск серії

11.3.1. процес видачі дозволу на випуск серії

11.26. Процес видачі дозволу на випуск серії включає такі етапи:

11.27. (а) Перевірка того, що виробництво та випробування серії здійснені з дотриманням відповідних вимог, у тому числі, що:

i) усі етапи виробництва (у тому числі контроль і випробування) були виконані відповідно до *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*;

ii) специфікації на сировину, вихідні матеріали (у тому числі матриці або пристрої, що є компонентами лікарського засобу передової терапії) і пакувальні матеріали відповідають положенням *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*;

iii) у разі аутологічних препаратів (або у випадку із сумісним донором) перевірено сумісність вихідного матеріалу та реципієнта (слід перевірити інформацію стосовно походження клітин/тканин);

iv) допоміжні речовини, використані у виробництві готового препарату, мали необхідну якість і були вироблені за відповідних умов;

v) у разі комбінованих лікарських засобів передової терапії використаний медичний пристрій (пристрої) відповідає(ють) застосовуваним загальним вимогам щодо безпеки та функціональних характеристик, встановлених у *чинному законодавстві* України стосовно медичних пристроїв, а також, що вони є адекватними для використання в комбінованих лікарських засобах передової терапії;

vi) якщо це є застосовним, вірусна й мікробіологічна безпека, а також статус щодо трансмісивної губчастої енцефалопатії (TSE) всіх використаних під час виробництва серії матеріалів відповідають положенням *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*;

vii) здійснено весь необхідний контроль у процесі виробництва та всі перевірки (у тому числі моніторинг навколишнього середовища), а також що є відповідні протоколи;

viii) дані випробувань з контролю якості готового препарату відповідають застосовуваним специфікаціям;

ix) дані поточного дослідження стабільності сприяють сертифікації;

x) вплив будь-яких відхилень від процесу виробництва препарату або випробувань було оцінено, а всі додаткові перевірки та випробування здійснено;

xi) завершено всі дослідження стосовно серії, що підлягає сертифікації, і результати сприяють сертифікації цієї серії;

xii) діє програма самоінспектування;

xiii) існують відповідні угоди щодо зберігання та транспортування, а також

xiv) перевірено наявність ознак безпеки, вказаних *на вторинній або первинній упаковці згідно з чинним законодавством України*, якщо це є застосовним.[22]

[22] *~~У ЄС на лі~~карські засоби передової терапії, що містять тканини або клітини чи складаються з них, не поширюються положення про ознаки безпеки відповідно до Регламенту Комісії (ЕЦ) 2016/161 (див. [13] у додатку НВ «Бібліографія»), що доповнює Директиву 2001/83/ЕС (див. [5] у додатку НВ «Бібліографія») і встановлює детальні правила для ознак безпеки, що мають міститися на упаковці лікарських засобів для людини.*

Національна примітка. У ЄС про наявність таких ознак безпеки йдеться у ст. 54 Директиви 2001/83/ЕС.

11.28. Уповноважена особа несе відповідальність за гарантування того, що описана вище перевірка була проведена, але ці завдання можуть бути делеговані відповідно навченому персоналу або третім сторонам.

11.29. У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії кількість наявної релевантної інформації залежатиме від стадії розробки (наприклад медичні пристрої, використовувані у досліджуваному комбінованому лікарському засобі передової терапії, можуть також знаходитися на етапі дослідження, і у таких випадках роль Уповноваженої особи полягає в гарантуванні дотримання специфікацій якості, встановлених виробником). У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії оцінювання з боку Уповноваженої особи має ґрунтуватися на всіх наявних даних та інформації, що мають відношення до якості досліджуваного лікарського засобу передової терапії.

11.30. (b) Сертифікація серії готового препарату Уповноваженою особою. Уповноважена особа має підтвердити, що кожну виготовлену серію було вироблено та перевірено відповідно до вимог, передбачених у *реєстраційній документації/досьє досліджуваного лікарського засобу* й усіх інших застосовних регуляторних вимог, у тому числі GMP.

11.31. Уповноважена особа має зробити запис про сертифікацію у реєстрі або призначеному для цього еквівалентному документі, записи в якому мають відповідати поточному стану справ. Реєстр або еквівалентний документ має залишатися в розпорядженні компетентних уповноважених органів протягом 1 року після закінчення терміну придатності серії, якої це стосується, або не менше 5 років після сертифікації серії Уповноваженою особою, залежно від того, який термін є довшим.

11.32. У разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії документацію щодо сертифікації слід зберігати не менше 5 років після завершення або офіційного припинення останнього клінічного дослідження, в якому застосовували цю серію.

11.33. (c) Присвоєння серії статусу для випуску. Це етап фактичної видачі дозволу на випуск серії для продажу, експорту або (у разі досліджуваного лікарського засобу передової терапії) використання в клінічному дослідженні.

11.34. Повідомлення від Уповноваженої особи на дільницю, з якої випускають препарат, про те, що сертифікація відбулася, має бути офіційним та однозначним.

Додаткові положення стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії

11.35. Досліджувані лікарські засоби передової терапії слід залишати під контролем спонсора до закінчення двоетапної процедури: сертифікація Уповноваженою особою та дозвіл спонсора на використання в клінічному дослідженні. Процес надання дозволу на використання препарату в клінічному центрі має буди узгодженим між спонсором і виробником з огляду на термін зберігання препарату. Обидва кроки слід належним чином документувати.

11.36. Передача досліджуваних лікарських засобів передової терапії з одного центра клінічних випробувань до іншого допускається лише у виняткових випадках. Якщо таке трапляється, Уповноважена особа за згодою спонсора має встановити спеціальні умови, за яких слід здійснювати передачу.

11.3.2. Видача дозволу на випуск серії до отримання результатів випробувань з контролю якості

11.37. Внаслідок короткого терміну зберігання може виникнути необхідність у дозволі на випуск деяких лікарських засобів передової терапії до завершення всіх випробувань

з контролю якості. У такому разі можливо запровадити процедуру сертифікації серії та її випуску на різних етапах, наприклад:

11.38. — Оцінювання призначеною(ими) особою (особами) протоколів виробництва серії, результатів моніторингу навколишнього середовища (якщо вони є) та наявних результатів аналітичних випробувань для розгляду під час підготовки початкової сертифікації Уповноваженою особою, яка дозволяє випуск для застосування.

11.39. — Оцінювання остаточних результатів аналітичних випробувань та іншої наявної інформації для остаточної сертифікації Уповноваженою особою.

11.40. Делегування обов'язків призначеній(им) особі (особам) і опис процедури сертифікації та випуску серії необхідно викласти в письмовому вигляді.

11.41. Має бути запроваджена процедура для опису заходів, що необхідно вжити (у тому числі зв'язок з персоналом клінічного центру), якщо після надання дозволу на випуск препарату отримані результати випробувань знаходяться поза межами специфікацій.

11.42. Є визнаним, що у разі лікарських засобів передової терапії невідповідність препаратів специфікаціям не завжди є наслідком збоїв у виробничому процесі (наприклад ідіопатичні фактори пацієнта). Усі випадки невідповідності препаратів специфікаціям слід розслідувати і, у разі виявлення порушення у виробничому процесі, задокументувати всі відповідні коригувальні та/або запобіжні заходи, вжиті для запобігання його повторенню. У разі повторних відхилень слід оцінити необхідність внесення змін до виробничого процесу.

11.3.3. процес видачі дозволу на випуск серії у разі децентралізованого виробництва

11.43. Процес виробництва є ключовим для якості, безпеки й ефективності лікарських засобів передової терапії, і тому особливо важливо забезпечити відповідність виробничого процесу та застосовуваних методів контролю *реєстраційній документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*, а також дотримання правил GMP. У цьому відношенні важливим етапом є процес сертифікації серії та видачі дозволу на випуск серії з ключовою роллю Уповноваженої особи.

11.44. Можуть бути випадки, коли виробництво лікарського засобу передової терапії має відбуватися на дільницях поблизу пацієнта (наприклад лікарські засоби передової терапії з коротким терміном зберігання, клінічні переваги використання свіжих клітин на відміну від заморожування вихідних матеріалів/готового препарату тощо). У такому разі може виникати необхідність децентралізованого виробництва лікарських засобів передової терапії на кількох дільницях, щоб охопити пацієнтів *по всій Україні* («децентралізоване виробництво»). Такий порядок може бути застосований як у разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії, так і у разі досліджуваних лікарських засобів передової терапії.

11.45. Сертифікація серії та процес видачі дозволу на випуск набувають особливого значення у разі лікарських засобів передової терапії, що виробляють за децентралізованою системою, оскільки виробництво на кількох дільницях підвищує ризик варіабельності продукції. У першу чергу шляхом сертифікації серії та через процес видачі дозволу на випуск необхідно гарантувати, що кожна випущена на будь-якій дільниці серія вироблена та перевірена відповідно до вимог *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу* й інших застосовних нормативних документів, у тому числі з дотриманням правил GMP. Для досягнення цього необхідно приділяти увагу таким аспектам:

11.46. (а) Необхідно визначити «центральну дільницю», що має бути заснована в *Україні*. Така центральна дільниця є відповідальною за нагляд за децентралізованими дільницями. У зв'язку з цим на центральну дільницю покладають як мінімум такі завдання:

i) забезпечення того, щоб особи, які беруть участь у процесі сертифікації та видачі дозволу на випуск серії, мали відповідну кваліфікацію й пройшли навчання відповідно до своїх обов'язків,

ii) проведення аудитів для підтвердження того, що дотримуються процесу сертифікації та випуску серії (як описано у стандартній робочій методиці — SOP).

11.47. Власник *реєстраційного посвідчення*/спонсор може виступати як центральна дільниця, якщо власник *реєстраційного посвідчення*/спонсор є також і виробником.

11.48. (b) Має бути письмовий контракт/технічна угода між центральною дільницею й децентралізованими дільницями, де визначена сфера відповідальності кожної сторони, у тому числі відповідальність Уповноваженої особи.

11.49. (c) Етапи процесу сертифікації та видачі дозволу на випуск серії мають бути викладені у письмовому вигляді (стандартна робоча методика — SOP). Слід чітко пояснити сфери відповідальності кожної задіяної дільниці/особи. Не має бути пропусків або необґрунтованого дублювання обов'язків відповідного персоналу. За необхідності, слід також пояснити цей процес у контексті *заяви про державну реєстрацію/рішення про проведення клінічного дослідження*.

11.50. (d) Уповноважена особа, призначена в *Україні*, несе повну відповідальність за сертифікацію серії. Однак є можливим, щоб Уповноважена особа центральної дільниці покладалася на дані/інформацію, передані їй кваліфікованим і навченим персоналом з децентралізованих дільниць.

11.51. (e) Якщо на децентралізованих дільницях спостерігається відхилення, дозвіл на нього має бути наданий відповідальною особою в письмовому вигляді (після оцінки впливу відхилення на якість, безпеку й ефективність) із залученням Уповноваженої особи, за необхідності. Відхилення необхідно розслідувати з метою визначення основної причини та запровадження коригувальних і запобіжних заходів, за необхідності. Про всі випадки дефектів якості, відхилень або невідповідності слід негайно повідомляти на центральну дільницю.

11.4. Заходи в разі незапланованих відхилень

11.52. Якщо дотримані вимоги специфікацій на готовий препарат, Уповноважена особа може підтвердити відповідність/сертифікувати серію, навіть якщо сталося неочікуване відхилення, що стосується виробничого процесу та/або аналітичних методик контролю, за умови, що:

i) проведене досконале оцінювання впливу відхилення, результати якого свідчать, що ця подія не чинить негативного впливу на якість, безпеку або ефективність препарату;

ii) проведена оцінка необхідності включення серії/серій, яких стосується це відхилення, до програми поточного дослідження стабільності, якщо це є застосовним.

11.5. Застосування препаратів, що не відповідають специфікації

11.53. У виняткових випадках для пацієнта може бути необхідним введення клітин/тканин, що містяться у лікарському засобі передової терапії на основі клітин/тканин, який не відповідає специфікації. Постачання препарату лікарю, що проводить терапію, є обґрунтованим, якщо введення препарату є необхідним для уникнення безпосередньої значної загрози пацієнту з урахуванням альтернативних можливостей для пацієнта та наслідків неотримання клітин/тканин, що містяться у препараті.

11.54. Після отримання запиту від лікаря, що проводить терапію, виробник має надати цьому лікарю свою оцінку ризиків і повідомити про постачання йому препарату, що не відповідає специфікації, за його запитом. Виробник має запротоколювати підтвердження

від лікаря, що проводить терапію, про отримання препарату. В умовах клінічного дослідження виробник має негайно повідомити спонсора про такі випадки. У свою чергу, спонсор повинен інформувати відповідні компетентні уповноважені органи. У разі *зареєстрованих* препаратів слід інформувати власника *реєстраційного посвідчення* та уповноважений орган, відповідальний за дільницю, що здійснює випуск серії.

12. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

12.1. Загальні принципи

12.10. Мета контролю якості — це гарантування того, що проведено необхідні випробування, які стосуються справи, та що матеріали не дозволені для використання, а препарати не дозволені до випуску для продажу або постачання, доки їх якість не буде визнана задовільною. Контроль якості не обмежується лише роботами в лабораторії, його слід залучати до прийняття всіх рішень, що можуть впливати на якість продукції.

12.11. Особа, відповідальна за контроль якості, має гарантувати, що приміщення й обладнання, де виконують роботи з контролю якості, є відповідними, і в них підтримують належні умови, а також що персонал, який працює під її керівництвом, пройшов відповідне навчання. Контроль у процесі виробництва можна здійснювати у виробничій зоні за умови, що це не створює ризику для продукції.

12.12. Особа, відповідальна за контроль якості, має наглядати за всіма процедурами з контролю якості. Зокрема, вона несе відповідальність за такі функції:

i) затвердження специфікацій, інструкцій з відбору проб, методів випробувань та інших методик з контролю якості;

ii) затвердження умов випробування за контрактом (аутсорсингових випробувань);

iii) контроль сировини, вихідних матеріалів, медичних пристроїв, використовуваних у комбінованих лікарських засобах передової терапії, пакувальних матеріалів, проміжної та нерозфасованої продукції, а також готових препаратів (у тому числі їх дозвіл або відхилення). У випадку аутологічних препаратів або алогенних препаратів у разі сумісного донора необхідна верифікація сумісності вихідного матеріалу та реципієнта (слід перевіряти інформацію стосовно походження клітин/тканин).

Якщо, як виняток, у процесі виробництва дозволяють використання матеріалів, термін придатності яких закінчився, то особа, відповідальна за контроль якості, має підтвердити їх якість шляхом відповідних повторних випробувань:

iv) нагляд за контролюванням контрольних та/або архівних зразків матеріалів і препаратів, за необхідності;

v) забезпечення виконання всіх необхідних випробувань та оцінювання відповідних протоколів;

vi) забезпечення моніторингу стабільності препаратів;

vii) участь у дослідженнях, пов'язаних з якістю продукції.

12.13. Слід вести відповідні протоколи щодо зазначеної вище діяльності. Мають бути письмові методики стосовно видів діяльності, наведених у пп. iii)–vi).

12.14. Задіяному в контролі якості персоналу має бути наданий доступ до виробничих зон для відбору проб і розслідування, за необхідності. Також має бути наданий доступ до всіх документів, необхідних для оцінювання контролю якості (наприклад опис процедур або протоколи стосовно виробничого процесу та проведення випробувань).

12.2. Відбір проб

12.2.1. Загальні принципи

12.15. Проби мають бути репрезентативними для серії матеріалів або препаратів, з яких їх відбирають. Контейнери з нерозфасованою продукцією, з яких відібрано проби, слід ідентифікувати. У разі проб стерильних матеріалів або проб, що відбирають під час ведення процесу, ідентифікацію проб слід здійснювати іншими придатними способами.

12.16. Відбір проб необхідно здійснювати та протоколювати відповідно до письмових методик, де описано метод відбору проб, у тому числі кількість проби, що необхідно відібрати, запобіжні заходи, яких слід дотримуватися, умови зберігання тощо. На контейнерах має бути етикетка, де зазначено як мінімум вміст, номер серії та дату відбору зразків. Якщо контейнер занадто малий, слід розглянути використання штрих-кодів або інших засобів, що забезпечують доступ до цієї інформації.

12.2.2. Архівування зразків

12.17. У загальному випадку зразки зберігають в архіві для аналізу, якщо у цьому виникне потреба, протягом терміну зберігання відповідної серії (контрольні зразки) та з метою ідентифікації (архівний зразок одиниці повністю упакованого лікарського препарату із серії готової продукції). Контрольний зразок і архівний зразок можуть у деяких випадках бути ідентичними (наприклад повністю упакована одиниця).

12.18. Контрольний зразок, як правило, має бути достатнього розміру, щоб можна було як мінімум 2 рази здійснити повний аналітичний контроль серії, передбачений у *реєстраційній документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*. Однак є визнаним, що це не завжди можна здійснити внаслідок нестачі матеріалів або обмеженого розміру серій (наприклад, аутологічні препарати, алогенні препарати в разі сумісного донора, препарати для лікування дуже рідкісних захворювань, препарати з виробництвом дуже малого масштабу для використання у клінічних дослідженнях, що вперше проводять за участю людей).

12.19. Архівний зразок має міститися в остаточній первинній упаковці або в упаковці з такого самого матеріалу, що й первинна упаковка, в якій препарат розміщений на ринку.

12.20. Як правило, зразки слід зберігати за умов, передбачених в інформації про препарат. Однак у разі препаратів/матеріалів з коротким терміном зберігання необхідно уважно розглянути можливість інших умов зберігання для максимального підвищення стабільності (див. нижче).

12.21. План відбору зразків необхідно документувати. У плані відбору зразків мають бути враховані специфічні характеристики продукції. Під час розробки стратегії відбору зразків виробник має взяти до уваги ризики, практичні обмеження, що можуть існувати, а також можливі заходи зі зниження ризиків (наприклад посилення контролю в процесі виробництва). Стратегію відбору зразків виробника слід належним чином обґрунтувати.

12.22. Зокрема, слід застосовувати такі положення:

12.23. • Зразки сировини: контрольні зразки критичної сировини (наприклад цитокіни, фактори росту, ензими, сироватка) є важливими для розслідування можливих проблем з якістю продукції. Оцінювання того, чи є певна сировина критичною, здійснює виробник (або, залежно від ситуації, спонсор або *власник реєстраційного посвідчення*) з урахуванням специфічних ризиків і можливих заходів зі зниження ризиків (наприклад посилений контроль якості). Прийняті рішення необхідно документувати. Зразки критичної сировини необхідно зберігати протягом терміну придатності відповідної сировини.

12.24. • Зразки вихідних матеріалів, як правило, слід зберігати протягом 2 років після видачі дозволу на випуск серії. Однак є визнаним, що збереження зразків може бути склад-

ним завданням внаслідок нестачі матеріалів. Таке об'єктивне обмеження є обґрунтованою підставою для відмови від зберігання контрольних зразків клітин/тканин, використовуваних як вихідні матеріали в разі аутологічних лікарських засобів передової терапії та певних алогенних лікарських засобів передової терапії (у разі сумісного донора). В інших випадках, якщо нестача матеріалів також є проблемою, стратегію відбору зразків можна адаптувати за умови обґрунтування й запровадження відповідних заходів зі зниження ризиків.

12.25. • Зразки діючих речовин і проміжної продукції, як правило, слід зберігати протягом 2 років після видачі дозволу на випуск серії. Однак є визнаним, що у разі лікарських засобів передової терапії не завжди можливо розділити відбір проб вихідних матеріалів, діючої речовини, проміжної та готової продукції. Стосовно збереження зразків діючих речовин і проміжної продукції можливе застосування тих самих положень, що й у разі нестачі вихідних матеріалів (із необхідною адаптацією).

12.26. • Зразки матеріалів первинної упаковки, як правило, слід зберігати протягом терміну зберігання відповідного готового препарату. У певних випадках збереження зразків матеріалів первинної упаковки може бути необов'язковим з огляду на ризики з боку матеріалів та/або інші відповідні аспекти (наприклад посилені випробування при контролі якості, матеріал первинної упаковки є сертифікованим як медичний пристрій). Рішення відмовитися від зберігання зразків матеріалів первинної упаковки слід належним чином обґрунтувати та задокументувати.

12.27. • Зразок одиниці повністю упакованого препарату слід зберігати для кожної серії як мінімум 1 рік після закінчення терміну придатності. Однак архівний зразок не є обов'язковим у разі аутологічних або алогенних препаратів у разі сумісного донора, оскільки вироблена одиниця з тканинами/клітинами пацієнта має бути введена пацієнту. Якщо неможливо зберегти архівний зразок, прийнятним є включення до протоколу серії фотографій або копій етикетки.

12.28. Період зберігання зразків вихідних матеріалів, діючої речовини та проміжної про- дукції має бути відповідним з огляду на стабільність та термін зберігання препарату, і тому можуть бути обґрунтованими коротші періоди. У разі короткого терміну зберігання ви- робник має розглянути питання, чи залишатиметься зразок репрезентативним для запла- нованого призначення при його зберіганні за умов, що пролонгують термін придатності (наприклад кріоконсервація). Кріоконсервація свіжих клітин, наприклад, може призвести до непридатності зразка для визначення характеристик, але такий зразок може бути при- датним для контролю стерильності або вірусної безпеки (об'єм зразка можна зменшити залежно від його призначення). Якщо кріозберігання вважається неприйнятним з огляду на призначення зразка, виробник має розглянути альтернативні підходи (наприклад зра- зок проміжної продукції, такої як диференційовані клітини).

12.3. Випробування

12.29. Випробування є важливими для підтвердження того, що кожна серія відповідає застосовуваній специфікації. На відповідних стадіях виготовлення слід здійснювати випробування в ході процесу для контролю тих його умов, що є важливими для якості продукції.

12.30. Випробування критичної сировини, вихідних матеріалів, діючої речовини/проміжної продукції/готових препаратів і випробування стабільності необхідно здійснюва- ти згідно з положеннями, визначеними в *реєстраційній документації/досьє досліджувано- го лікарського засобу*.

12.31. Методи випробувань мають бути валідованими, необхідно також визначити стандартні матеріали (якщо такі є) для кваліфікації та рутинних випробувань. У разі дослі-

джуваних лікарських засобів передової терапії рівень валідації має бути відповідним етапу розробки та ступеню критичності результатів випробувань з огляду на ризики для пацієнта (див. підрозділ 10.4).

12.32. Стосовно проведених випробувань слід вести таки записи:

i) назва матеріалу або препарату та, якщо це є застосовним, лікарська форма;

ii) номер серії і, за необхідності, виробник та/або постачальник;

iii) посилання на відповідні специфікації та методики випробувань;

iv) результати випробувань, у тому числі спостереження й розрахунки, а також посилання на будь-які сертифікати аналізу;

v) дати проведення випробувань;

vi) ініціали осіб, які проводили випробування (або інша придатна система ідентифікації);

vii) ініціали осіб, які перевірили проведення випробувань і розрахунки, у разі необхідності (або інша придатна система ідентифікації);

viii) чітка заява про схвалення або відхилення (або рішення щодо іншого статусу), підпис відповідальної особи та дата;

ix) посилання на застосоване обладнання.

12.33. Матеріали, реактиви, живильні середовища та стандартні зразки, що використовують під час випробувань з метою контролю якості, мають бути відповідної якості; їх слід використовувати згідно з інструкціями. Якщо необхідно, під час одержання або перед використанням слід розглянути питання щодо їх перевірки та/або випробування з метою ідентифікації.

Технічний трансфер методик випробувань

12.34. Трансфер методик випробувань з однієї лабораторії (лабораторія, що передає) до іншої лабораторії (лабораторія-отримувач) має бути описаний у детальному протоколі.

12.35. Протокол трансферу має містити, серед іншого, такі дані:

i) зазначення випробування, що має бути проведене, та відповідна(і) методика (методики), трансфер якої (яких) відбувається;

ii) зазначення будь-яких вимог стосовно додаткового навчання;

iii) зазначення стандартних речовин і зразків, що підлягають випробуванню;

iv) зазначення будь-яких спеціальних умов транспортування й зберігання випробовуваного зразка;

v) критерії прийнятності.

12.36. Відхилення від протоколу необхідно розслідувати до завершення процесу технічного трансферу. У звіті про технічний трансфер мають бути наведені порівнювальні результати цього процесу та визначені сфери, де потрібна подальша ревалідація методики випробування, якщо це є застосовним.

12.4. програма поточного дослідження стабільності

12.37. Після отримання *реєстраційного посвідчення* необхідно запровадити програму для підтвердження того, що за належних умов зберігання (як передбачено у *реєстраційній документації*) препарат залишається відповідним специфікаціям протягом терміну зберігання (так звана «програма поточного дослідження стабільності»). За умови обґрунтування методологія в програмі поточного дослідження стабільності може відрізнятися від підходу до одержання даних про стабільність, представленому у *реєстраційній документації* (наприклад різна частота проведення випробувань).

12.38. Як правило, поточні дослідження стабільності слід здійснювати стосовно готового препарату (тобто дозволеного виробником до випуску). Якщо проміжну продукцію можна зберігати протягом тривалих періодів, слід приділити увагу включенню до програми стабільності тих серій, що були вироблені з матеріалів, які зберігалися триваліший час. Дослідження стабільності препарату після підготовки його до застосування здійснюють під час розробки і немає необхідності контролювати її на постійній основі. У разі аутологічних препаратів (або у разі сумісного донора), коли пацієнту необхідно ввести всю серію повністю, є прийнятним використання сурогатних матеріалів (тобто матеріалів, отриманих від здорових добровольців).

12.39. Кількість серій і частота випробувань мають бути достатніми, щоб можна було провести аналіз тенденцій. Як правило, до програми стабільності має бути включено не менше однієї серії продукції на рік, крім випадків, коли протягом року не було вироблено жодної серії, або коли обґрунтовано іншу частоту. Невідповідність специфікаціям і значні нетипові тенденції необхідно розслідувати, оцінювати їх можливий вплив на серії, що знаходяться на ринку, а також, за необхідності, сповіщати про них компетентні уповноважені органи.

13. АУТСОРСИНГОВА ДІЯЛЬНІСТЬ

13.1. Загальні принципи

13.10. Роботи, що передають за контрактом третій стороні (у тому числі консультаційні послуги), мають бути врегульовані письмовим контрактом, у якому встановлені обов'язки кожної сторони. За необхідності у контракті необхідно чітко визначити роль і відповідальність у разі виявлення дефектів якості, а також (якщо це є застосовним) обов'язки кожної сторони щодо простежуваності.

13.2. Обов'язки замовника

13.11. Перш ніж передавати будь-які роботи на аутсорсинг виробник або (залежно від ситуації) спонсор, або власник *реєстраційного посвідчення* («замовник») має оцінити спроможність підрядника («виконавець») виконувати надавані йому за контрактом роботи відповідно до положень *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу* та інших застосовуваних нормативних документів, у тому числі дотримуватися правил GMP.

13.12. Як виняток, якщо роботою за контрактом є дуже спеціалізоване випробування (наприклад визначення каріотипу), є прийнятним, що виконавець у разі відсутності у нього сертифіката на відповідність GMP дотримується стандартів якості, що стосуються переданої йому за контрактом роботи (наприклад стандартів *ДСТУ ISO або* ISO), та що це належним чином обґрунтовано.

13.13. Замовник має надати виконавцю детальну інформацію про продукцію/виробничий процес, а також будь-які інші дані, необхідні для правильного виконання переданих за контрактом робіт.

13.14. Замовник має проводити огляд та оцінювання протоколів і результатів, що стосуються аутсорсингових робіт.

13.3. Обов'язки виконавця

13.15. Виконавець має забезпечити всі необхідні заходи (наприклад адекватні приміщення, обладнання, навчений персонал тощо) для задовільного виконання аутсорсингових робіт. Слід приділяти особливу увагу запобіганню перехресної контамінації та забезпеченню простежуваності.

13.16. Виконавець не має вносити зміни у процес, приміщення, обладнання, методики випробувань, специфікації або інші аспекти, що стосуються аутсорсингової діяльності, без попередньої згоди замовника.

13.17. Усі протоколи, пов'язані з аутсорсинговими роботами, а також контрольні зразки слід або передати замовнику, або, як альтернатива, надати замовнику доступ до них.

13.18. Без письмової згоди замовника не допускається передача робіт третій стороні (субпідряд).

13.19. Виконавець зобов'язаний дозволити замовнику й компетентним уповноваженим органам виконувати аудити/інспекції стосовно аутсорсингової діяльності.

14. ДЕФЕКТИ ЯКОСТІ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

14.1. Дефекти якості

14.10. Необхідно запровадити систему для забезпечення реєстрації та ретельного розслідування всіх рекламацій стосовно якості незалежно від того, отримані вони в усній або письмовій формі. Персонал, відповідальний за роботу з рекламаціями та розслідування дефектів якості, має бути незалежним від відділів маркетингу й збуту, якщо не обґрунтовано інше. Якщо Уповноважена особа, яка брала участь у сертифікації відповідної серії (серій), не бере участь у розслідуванні, її слід своєчасно інформувати.

14.11. Необхідно розробити робочі методики, де описано дії, які слід виконати після отримання рекламації, зокрема з метою ідентифікації потенційної(их) першопричини (першопричин) дефекту якості, оцінювання ризику (ризиків), зумовлених дефектом якості, визначення необхідності відповідних коригувальних або запобіжних заходів, оцінювання можливого впливу будь-якої діяльності з відкликання на доступність лікарського засобу для пацієнтів та обов'язкових внутрішніх і зовнішніх повідомлень. Якщо неможливо ідентифікувати першопричину, слід визначити найбільш вірогідні причини.

14.12. Якщо після отримування донорських матеріалів стає відомою додаткова інформація про здоров'я донора (людини або тварини), що впливатиме на якість продукції, також потрібні аналіз ризику (ризиків) і аналіз необхідності коригувальних або запобіжних заходів.

14.13. Якщо в серії виявлений або підозрюється дефект якості, слід розглянути необхідність перевірки інших серій (або, за необхідності, інших препаратів), щоб визначити, чи вони також мають такий дефект.

14.14. Розслідування дефектів якості має включати огляд попередніх звітів про дефекти якості або іншої інформації, що стосується справи, щоб визначити специфічні або повторювані проблеми.

14.15. Під час розслідування пріоритетом має бути гарантія запровадження відповідних заходів з управління ризиками для забезпечення безпеки пацієнтів. Усі прийняті рішення й заходи слід документувати. Необхідним є моніторинг ефективності запроваджених коригувальних та/або запобіжних заходів.

14.16. Необхідно зберігати протоколи щодо дефектів якості й використовувати їх для оцінки можливої наявності повторюваних проблем. Слід своєчасно інформувати компетентні уповноважені органи у разі підтвердженого дефекту якості (збій у виробництві, погіршення якості продукції, виявлення фальсифікації, невідповідність *реєстраційній документа- ції* або досьє специфікацій на препарат, або інші серйозні проблеми з якістю) лікарсько- го засобу передової терапії, що можуть призвести до відкликання продукції або аномального обмеження постачання. Немає необхідності повідомляти про випадкові відхилення, як описано в підрозділі 11.4.

14.17. Якщо лікарський засіб передової терапії виробляє організація, що не є власником *реєстраційного посвідчення*/спонсором, необхідно в письмовому вигляді викласти роль і відповідальність виробника, власника *реєстраційного посвідчення*/спонсора та будь-яких

інших задіяних третіх сторін стосовно оцінювання, прийняття рішень, поширення інформації та запровадження заходів зі зниження ризиків.

Додаткові положення стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії

14.18. Якщо за протоколом клінічного дослідження необхідно кодування досліджуваних лікарських засобів, то у разі необхідності швидкого відкликання виробник має запровадити процедуру швидкого розкодування закодованих препаратів. Виробник має забезпечити, щоб ця процедура дозволяла розкриття ідентичності закодованого препарату лише у тій мірі, наскільки це є необхідним.

14.2. Відкликання продукції та інші заходи зі зниження ризиків

14.19. Заходи стосовно дефектів якості мають відповідати ризикам, а пріоритетом має бути захист пацієнтів. Якщо можливо, необхідно попередньо обговорити заходи, що мають бути вжиті, з відповідними компетентними уповноваженими органами.

14.20. Мають бути письмові методики з відкликання продукції, що містять інформацію про те, як слід розпочинати відкликання, кого необхідно інформувати у разі відкликання (у тому числі компетентні уповноважені органи та клінічні установи), а також що слід робити з відкликаним матеріалом. Необхідно передбачити процедуру встановлення балансу між поставленими й відкликаними кількостями та документування цього процесу до його завершення. Прийнятною альтернативою поверненню продукції є задокументоване знищення неякісних препаратів у клінічній установі. Відкликані препарати слід чітко ідентифікувати й відокремлювати.

14.21. Необхідно забезпечити можливість розпочати операції з відкликання негайно та в будь-який час. У певних випадках і з метою захисту здоров'я населення може знадобитися відкликати препарати до встановлення першопричини або повного масштабу дефекту якості.

14.22. Для перевірки надійності процедури відкликання у разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії слід розглянути можливість моделювання дій з відкликання. Хоча зрозуміло, що моделювання відкликання може бути недоцільним за певних обставин (наприклад аутологічні лікарські засоби передової терапії, алогенні лікарські засоби передової терапії у разі сумісного донора, лікарські засоби передової терапії, коли час між виробництвом і введенням препарату пацієнту є дуже коротким).

14.23. Необхідно інформувати всі відповідні уповноважені компетентні органи, перш ніж розпочинати діяльність з відкликання, крім випадків, коли необхідні термінові дії для захисту здоров'я населення.

14.24. Необхідно встановити план дій у разі випадків, коли неможливо відкликати препарат, оскільки він уже введений пацієнту (пацієнтам).

14.25. На додаток до відкликання існують інші заходи для зниження ризиків, яким слід приділити увагу для управління ризиками, зумовленими дефектами якості, наприклад, передача відповідної інформації медичним працівникам.

Додаткові положення стосовно досліджуваних лікарських засобів передової терапії

14.26. Процедури повернення досліджуваних лікарських засобів передової терапії та документацію щодо цього повернення має затвердити спонсор разом з виробником, якщо це різні особи. Виробник, дослідник і представник спонсора мають усвідомлювати свої обов'язки стосовно процедури повернення. Для полегшення відкликання виробник має вести детальний облік постачань.

15. ЗАХОДИ З КОНТРОЛЮ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА У РАЗІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ГМО АБО СКЛАДАЮТЬСЯ З ГМО

15.10. Обробка лікарських засобів передової терапії, що містять ГМО або складаються з ГМО, може створювати ризик для навколишнього середовища, через що слід запроваджувати додаткові контрольні заходи. Перш за все необхідно провести оцінювання ризиків з урахуванням ризику ізольованого лікарського засобу передової терапії, а також ризику у разі внутрішнього поширення пермісивної клітини-хазяїна. Результатом оцінюван- ня ризиків має бути віднесення препаратів до категорій з незначним, низьким, помірним або високим ризиком для навколишнього середовища.

15.11. Слід визначити заходи щодо ізоляції відповідно до ризику, зумовленого оброблюваним препаратом, у тому числі заходи стосовно конструкції приміщень, організаційні та технічні заходи й заходи з обробки залишків.

15.12. Якщо використовують вірусні вектори з обмеженою реплікацією, мають бути запроваджені заходи для запобігання введенню вірусів дикого типу, що не піддаються культивуванню й можуть призвести до утворення здатних до реплікації рекомбінантних векторів. Робота з вірусними векторами має відбуватися у відокремленій зоні та у боксі біологічної безпеки або в ізоляторі.

15.13. Якщо персонал або матеріали переміщують із зони, де наявні ГМО, до зони, де ГМО відсутні, або між зонами, де обробляють різні ГМО, необхідно запровадити належні заходи деконтамінації. Якщо можливо, слід запровадити односпрямовані потоки.

15.14. Також мають бути аварійні плани (з урахуванням рівня ризику), що містять заходи, яких необхідно вживати у разі випадкового вивільнення у навколишнє середовище. У плані мають бути передбачені заходи/процедури щодо ізоляції, захисту персоналу, очищення, деконтамінації, утилізації відходів, сповіщення місцевих компетентних уповноважених органів та, за необхідності, аварійно-рятувальних служб.

15.15. У разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії оцінювання ризиків, заходи з ізоляції та аварійний(і) план (плани) мають бути частиною основного плану управління ризиками.

15.16. Положення цього розділу не обмежують вимоги, що можуть бути застосовними до досліджуваних лікарських засобів передової терапії відповідно до *чинного законодавства України*.

Національна примітка. У ЄС вимоги, що можуть бути застосовними до досліджуваних лікарських засобів передової терапії, встановлені Директивою 2001/18/ЕС[23] та Директивою 2009/41/ЕС[24].

16. ПІДГОТОВЛЕННЯ ПРЕПАРАТУ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПІСЛЯ ВИПУСКУ СЕРІЇ

16.1. Дії з підготовлення до застосування

16.10. Дії з підготовлення до застосування можна виконувати в установі, де вводять препарат (наприклад у лікарняних аптеках), яка є поза сферою дії GMP.

16.11. У контексті цієї настанови термін «підготовлення до застосування» поширюється на дії, що необхідні після випуску серії й перед введенням лікарського засобу передової терапії пацієнту та які не можна вважати етапом виробництва.[25] Однак підготовленням до застосування не можна вважати роботи, пов'язані із суттєвими маніпуляціями (наприклад культивування). Суттєві маніпуляції слід здійснювати з дотриманням правил GMP.

[23] ~~*Див. [14]*~~ *у додатку НВ «Бібліографія».*

[24] *Див. [15] у додатку НВ «Бібліографія».*

[25] *Шліфування та надання форми є частиною хірургічних процедур і тому вони не є ані виробництвом, ані підготовкою для застосування.*

16.12. Нижче наведені приклади дій для підготовлення до застосування лікарських засобів передової терапії. Слід підкреслити, що ці приклади не можна екстраполювати на інші лікарські засоби, крім лікарських засобів передової терапії:

– розморожування, промивання, заміна буфера, етапи центрифугування, необхідні для видалення консервувального розчину (наприклад ДМСО), видалення домішок, зумовлених процесом (залишкові кількості розчину для консервування, мертві клітини), у тому числі фільтрація;
– ресуспендування, розчинення або розведення розчинником/буферним розчином, диспергування;
– змішування препарату з власними клітинами пацієнта, з ад'ювантом та/або з іншими речовинами, що додають з метою введення (у тому числі матриці). Однак змішування векторів генної терапії з аутологічними клітинами є виробничою діяльністю, що слід здійснювати з дотриманням правил GMP;
– розділення препарату та використання окремими дозами, адаптація дози (наприклад кількість клітин);
– завантаження у системи доставки/хірургічні пристрої, перенесення в інфузійний пакет/шприц.

16.13. Зазначені вище дії можуть бути частиною процесу підготовлення до застосування, якщо належним чином обґрунтовано, що такі дії не можуть бути здійснені як частина виробничого процесу до випуску серії без негативного впливу на препарат. Крім того, зазначені вище дії можна вважати «підготовленням до застосування» лише тоді, коли їх виконують в установі, де вводять препарат (тобто неприйнятним є передача цих робіт за контрактом третій стороні, де не дотримуються правил GMP).

16.2. Обов'язки виробника лікарського засобу передової терапії стосовно підготовлення до застосування

16.14. Виробник або, за необхідності, спонсор, або власник *реєстраційного посвідчення* має описати процес підготовлення до застосування, у тому числі використовуване обладнання й вимоги в установі, де вводять препарат. Інструкції мають бути достатньо детальними та чіткими, щоб уникнути негативного впливу на якість препарату (наприклад, якщо підготовлення включає розморожування, слід вказати період витримування при кімнатній температурі, швидкість зміни температури при розморожуванні, застосування водяної бані тощо).

16.15. Так само, якщо для підготовлення необхідним є застосування розчинників та/або інших матеріалів, їх необхідно вказати або, за необхідності, надати.

16.16. У разі *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії виробник має провести валідацію процесів підготовлення до застосування, що підлягають виконанню з моменту випуску серії до моменту введення пацієнту; тобто, шляхом відповідних досліджень необхідно довести, що визначений процес підготовлення до застосування є достатньо надійним і постійним, а препарат може бути введений без негативного впливу на профіль якості/безпеки/ефективності лікарського засобу передової терапії.

16.17. Дотримання встановленого процесу підготовлення до застосування в установі, де препарат вводять, не належить до сфери відповідальності виробника та дії правил GMP.

17. АВТОМАТИЗОВАНЕ ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

17.1. Загальні принципи

17.10. Якщо продукція, що виготовляється за допомогою автоматичної системи виробництва (надалі — «автоматизоване обладнання»), відповідає визначенню лікарського за-

собу передової терапії, то застосовують вимоги *чинного законодавства України та цієї настанови*. Так само, у разі виробництва *зареєстрованих* лікарських засобів передової терапії або лікарських засобів передової терапії, використовуваних в умовах клінічних досліджень, застосовують вимоги GMP, які викладено в цій настанові.

Національна примітка. У ЄС вимоги до виробництва лікарського засобу передової терапії встановлені Регламентом (EU) № 1394/2007.

17.11. Використання автоматизованого обладнання може полегшувати виконання певних вимог GMP і також може надавати певні переваги стосовно якості продукції. У цьому розділі описані деякі спеціальні аспекти щодо використання такої технології для виробництва лікарських засобів передової терапії, однак, якщо не вказано інше, застосовними є також інші розділи цієї настанови.

17.2. Автоматизоване обладнання

17.12. Виробник лікарського засобу передової терапії несе відповідальність за якість лікарського засобу передової терапії, і тому має забезпечити придатність автоматизованого обладнання для спеціального призначення.

17.13. Якщо автоматизоване обладнання є сертифікованим з огляду на його призначення згідно із законодавством ЄС стосовно медичних пристроїв (знак CE), можна знизити рівень доказу його придатності, але слід підкреслити, що знак CE може бути не релевантним (наприклад автоматизоване обладнання, що не віднесене до медичних пристроїв), і що в будь-якому разі знак CE не є достатнім для доказу придатності відповідно до вимог цієї настанови.

17.14. Особливо важливими є такі обов'язки виробника лікарського засобу передової терапії:

17.15. — Кваліфікація обладнання: процес кваліфікації має бути таким, як описано у підрозділі 10.1. Специфікації за вимогами користувача мають бути чіткими, однозначними й достатньо деталізованими для гарантування придатності автоматизованого обладнання для запланованих операцій.

17.16. У свою чергу, обсяг інформації, отриманої від виробника автоматизованого обладнання, має бути достатнім для виробника лікарського засобу передової терапії, щоб він повністю розумів функціонування автоматизованого обладнання та міг визначити етапи, критичні для якості, безпеки й ефективності препарату. Виробник лікарського засобу передової терапії, за необхідності, має розробити додаткові випробування й процедури роботи (наприклад, у разі нестачі інформації, наданої виробником автоматизованого обладнання, або при відхиленнях від наданих інструкцій з експлуатації).

17.17. Автоматизоване обладнання не можна використовувати поза умовами, рекомендованими його виробником/постачальником, крім випадків, коли новий режим експлуатації був повністю валідований.

17.18. — Необхідно розробити стандартні робочі методики. Стандартні робочі методики мають бути достатньо чіткими й детальними для гарантування того, що оператори розуміють процес виробництва та пов'язані з ним ризики. Стандартні робочі методики також мають забезпечувати можливість швидкої ідентифікації будь-якого відхилення й вжиття відповідних заходів.

17.19. — Адекватне технічне обслуговування: технічне обслуговування автоматизованого обладнання є дуже важливим для забезпечення оптимальних умов використання й уникнення ненавмисних відхилень/випадків несправності.

17.20. Виробник обладнання має описати програму регулярного сервісного обслуговування/калібрування, необхідного для забезпечення належних функціональних характерис-

тик автоматизованого обладнання. У свою чергу, виробник лікарського засобу передової терапії має забезпечити виконання програми технічного обслуговування. За необхідно- ті розподілення обов'язків між виробником автоматизованого обладнання й виробником лікарських засобів передової терапії має бути викладене в письмовому вигляді.

17.21. — Виробництво в асептичних умовах: Автоматизоване обладнання слід використовувати лише за умов, що забезпечують обробку в асептичних умовах (наприклад валідація процесів очищення, стерилізація матеріалів багаторазового використання, що контактують з продукцією, належні перевірки цілості обладнання, наприклад, шляхом випробування на утримування тиску або випробування на герметичність тощо).

17.22. — Необхідно вести протоколи серій і протоколи простежуваності.

17.3. персонал

17.23. Персонал, зайнятий у технологічному процесі, має пройти відповідне навчання і в достатній мірі розуміти ризики, пов'язані з процесом (у тому числі ризики стосовно ефективності продукції).

17.4. приміщення

17.24. Як пояснено у п. 9.5.1, клас чистоти приміщення, де використовується закрита система, має бути не нижчим ніж D. Трансфер матеріалу до обладнання або з нього є критичним етапом, і необхідно запровадити валідовану процедуру для захисту продукції від ризику контамінації.

17.25. У п. 9.5.1 також пояснено умови, за яких, як виняток, можна розміщувати закриті системи в контрольованому середовищі, що не віднесене до жодного класу чистоти.

17.5. Технологічний процес і валідація процесу

17.26. Необхідно визначити моменти, коли виробничий процес починається та коли закінчується, а також чітко встановити роль і обов'язки всіх задіяних осіб, які беруть участь у кожен момент часу.

17.27. У разі безперервних закритих процесів можливості контролю в процесі виробництва можуть бути обмеженими. У таких випадках необхідно здійснювати постійний моніторинг критичних параметрів процесу й інших вхідних параметрів, що впливають на якість продукції (як передбачено в *реєстраційній документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*), якщо є така технічна можливість. Якщо постійний моніторинг технічно неможливий, необхідним є моніторинг через відповідні відрізки часу з урахуванням критичності параметра й ризиків. Дані стосовно параметрів процесу слід зберігати як складову частину протоколів серії.

17.28. Також слід проводити валідацію виробництва в асептичних умовах шляхом моделювання з наповненням середовищами. Рекомендована періодичність — кожні два роки, але частоту можна варіювати з урахуванням ризиків (див. п. 9.5.2).

17.6. Уповноважена особа та сертифікація серії

17.29. Сертифікація серії є фундаментальною вимогою стосовно всіх лікарських засобів, у тому числі лікарських засобів передової терапії, що виробляють з використанням автоматизованого обладнання.

ДОДАТОК НВ
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. — European Commission, Brussels, 22.11.2017.

2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/Настанова-СТ-НМОЗУ-42-4.0_2020.pdf.

3. EudraLex. — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. — Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use

https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

4. Regulation (EC) № 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) № 726/2004 (Text with EEA relevance), OJ L 324, 10.12.2007, p. 121.

5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, OJ L311, 2001, p. 67.

6. Regulation (EU) № 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC, OJ L158, 27.5.2014, p. 1.

7. Commission Regulation (EC) № 1234/2008 of 24 of November 2008, concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products, OJ L334, 12.12.2008, p. 7.

8. EudraLex. — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. — Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File. — European Commission, Brussels, SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064603. — 8 p.

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf.

9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці.

10. Directive 2004/23 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells, OJ L 102, 7.04.2004, p. 48.

11. Directive 2002/98 of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC, OJ L 33, 8.2.2003, p. 30.

12. EMA/410/01 Rev. 3 Note for Guidance Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (2011/C 73/01), OJ C 73, 5/3/2011, 18 p.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf.

13. Commission Regulation (EU) 2016/161 of 2 October 2015, supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products for human use, OJ L 32, 9.2.2016.

14. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC, OJ L 106, 17.4.2001.

15. Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified microorganisms, OJ L 125, 21.5.2009.

16. ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів.

17. ДСТУ 1.5:2015 Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів.

18. СТ МОЗУ 42-1.0:2005 Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення.

19. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices, OJ L 169, 12.7.1993, p. 1.

20. Council Directive of 20 June 1990 on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices (90/385/EEC), OJ L 189, 20.7.1990, p. 17.

21. CAT Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000296.jsp.

ДОДАТОК НГ
(ДОВІДКОВИЙ)

ПЕРЕЛІК ТА ПОЯСНЕННЯ РЕДАКЦІЙНИХ ЗМІН І ДОПОВНЕНЬ

До цієї настанови було внесено окремі зміни й доповнення, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Редакційні зміни й доповнення у цій настанові позначені вертикальною рискою на березі сторінки, а у разі зміни одного слова чи декількох слів ці слова також додатково позначені курсивом.

До цієї настанови внесено такі основні редакційні зміни та додаткову інформацію:

– титульний аркуш цієї настанови оформлений за вимогами ДСТУ 1.7:2015 [16], а не за правилами, прийнятими в ЄС;

– до назви настанови МОЗ України порівняно з нормативним документом (НД) Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» додатково введено груповий складник «Лікарські засоби», що визначає сферу до якої належить настанова, та основний складник «Належна виробнича практика», який формулює тему настанови, а тільки потім додатковий складник «Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії», який вказує на особливі аспекти теми і відповідає назві НД Європейської Комісії. Назву настанови дано відповідно до вимог ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [17];

– позначення розробленої настанови (СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020) відповідає вимогам стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [18], а також позначенню, наведеному в настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»;

– додатково введені такі структурні елементи, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначення та скорочення», а також національні додатки: додаток НВ «Бібліографія» і додаток НГ «Перелік та пояснення редакційних змін і доповнень», які введені та оформлені відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2015 [17] та ДСТУ 1.7-2015 (ISO/IEC Guide 21-1:2005, NEQ; ISO/IEC Guide 21-2:2005, NEQ) «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [16]. Структурні елементи «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять» і «Позначення та скорочення» наведено в порядку, визначеному в ДСТУ 1.5-2015 [17]; зазначені структурні елементи не позначені номерами, щоб зберегти у цій настанові нумерацію основних структурних елементів НД «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» [1]. Додатки позначено буквами, а в кінці настанови згідно з вимогами ДСТУ 1.5-2015 [17] додатково наведені ключові слова. Розділ «Зміст» цієї настанови викладено з урахуванням додаткових структурних елементів. Терміни та визначення понять, що в НД «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» [1] входять до розділу «Glossary», у тому ж порядку навели в розділі «Терміни та визначення понять»;

– нормативні документи та нормативно-правові акти, на які є посилання у тексті цієї настанови, включено до розділу «Нормативні посилання»; додатково наведений переклад назв міжнародних НД українською мовою в національних поясненнях [16, 17]. Бібліографічний опис документів, на які є посилання в розділах «Національний вступ» і «Терміни та визначення понять», а також нормативних документів, про які йдеться в тексті цієї настанови та виносках, додатково наведено в додатку НВ «Бібліографія»;

– згідно з чинним законодавством України у цій настанові замінено деякі слова, наприклад, слова «торгова ліцензія» («marketing authorisation») замінено на слова «*реєстраційне посвідчення*» або «*реєстраційні документи*» залежно від контексту; «заява на отримання торгової ліцензії» («marketing authorization application») замінено на «*заява про державну реєстрацію*»; «ліцензований АТМР» («authorized АТМР») замінено на «*зареєстрований лікарський засіб передової терапії*»; «дозвіл на клінічні випробування» («clinical trial authorisation») замінено на «*досьє досліджуваного лікарського засобу*» або «*рішення про проведення клінічного дослідження*» залежно від контексту; акронім «АТМР» («Advanced Therapy Medicinal Product») або «АТМРs» («Advanced Therapy Medicinal Products») у більшості випадків замінено на термін «*лікарський засіб передової терапії*» або «*лікарські засоби передової терапії*»; акронім «ЄС» замінено на слово «*Україна*», у тих випадках, коли це не суперечило чинному законодавству;

– згідно з ДСТУ 1.5:2015 у цій настанові додатково пронумеровані таблиці; у номері таблиці перша цифра означає номер розділу, а друга цифра (після крапки) — порядковий номер таблиці в цьому розділі;

– інші редакційні зміни та доповнення, а також пояснення до них наведено нижче.

Доповнення. У розділі «Нормативні посилання» цієї настанови додатково навели позначення та опис:

- двох стандартів (ДСТУ ISO 14644-1:2009 і ДСТУ ISO 14644-2:2009), що ідентичні відповідно до стандартів ISO 14644-1:1999 і ISO 14644-2:2000;
- Державної Фармакопеї України (т. 1), що гармонізовано з Європейською Фармакопеєю;
- двох настанов МОЗ України (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 і СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011), які гармонізовано з відповідними настановами ЄС.

пояснення. У тексті настанови «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» [1] наведені посилання на НД ISO та ЄС. Оскільки в тексті цієї настанови додатково наведені посилання на гармонізовані з ними НД, що прийняті в Україні, позначення та опис цих НД було введено до розділу «Нормативні посилання».

Доповнення. У розділі «Терміни та визначення понять» зроблено вступ: «Наведені у цьому розділі визначення застосовують до термінів, які використовують у цій настанові. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, приведені на підставі [1]».

пояснення. Вступ до розділу «Терміни та визначення понять» додатково зроблено згідно з положеннями ДСТУ 1.5-2015 [17] та ДСТУ 1.7-2015 [16].

Доповнення та редакційні зміни. У розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови у визначенні терміна 1 «Лікарський засіб передової терапії» («Advanced Therapy Medicinal Product» — «АТМР») замість одного посилання на ст. 2 Регламенту щодо АТМР наведені визначення, що стосуються цього терміна, зі ст. 2 Регламенту (ЕС) № 1394/2007. Крім того, замість посилань на частину IV додатку I до Директиви 2001/83/ЕС стосовно термінів «лікарський препарат для генної терапії» та «лікарський препарат для терапії соматичними клітинами», що відносяться до АТМР, у національних примітках наведені відповідні визначення зазначених видів лікарських препаратів. Посилання щодо визначення терміна «виріб медичного призначення», наведеного у ст. 1(2)(a) Директиви 93/42/ЕЕС, та визначення терміна «активний імплантований виріб медичного призначення», наведеного у ст. 1(2)(c) Директиви 90/385/ЕС, з тексту винесено в національну примітку, де навели їх визначення з цих директив. При цьому додатково наведено визначення терміна «ак-

тивний виріб медичного призначення» із ст. 1(2)(b) Директиви 90/385/ЕС [20]. Стосовно переліку маніпуляції, які не вважають суттєвими маніпуляціями згідно з Додатком I Регламенту (ЕС) № 1394/2007 додатково зазначено: «*(див. також нижче визначення терміна 22 «суттєва маніпуляція»)*». Додатково в тексті цієї настанови і національних примітках у квадратних лапках навели номери НД у додатку НВ «Бібліографія».

пояснення. Наведені визначення із зазначених документів ЄС є більш інформативними, ніж одні посилання на ці документи; настанова стає завдяки цьому більш зручною для користування. Додатково наведене визначення терміна «активний виріб медичного призначення» було необхідним, оскільки цей термін застосовується у визначенні терміна «активний імплантований виріб медичного призначення». Додаткове посилання на термін 22 є доречним, оскільки у визначенні цього терміна наведено перелік маніпуляцій, які не вважають суттєвими маніпуляціями. Оскільки нумерація НД у розділі «Нормативні посилання» цієї настанови відсутня згідно з ДСТУ 1.5.2015 [17], навели у квадратних лапках посилання [1], [4] тощо на номери тих самих НД у додатку НВ «Бібліографія» цієї настанови.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови у визначенні терміна 4 «Зона» («area») поряд з посиланням на стандарти ISO серії 14644 наведено додатково посилання на стандарти ДСТУ ISO серії 14644.

пояснення. Стандарти ДСТУ ISO серії 14644 є ідентичними відносно стандартів ISO серії 14644. Крім того, стандарти ДСТУ ISO серії 14644 є чинними в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови наведено визначення терміна 19 «Сировина» («raw materials») замість посилання на додаток до Директиви 2001/83/ЕС, де зазначено цей термін і його визначення. Посилання на Директиву 2001/83/ЕС винесено в національну примітку.

пояснення. Визначення з Директиви 2001/83/ЕС є більш інформативними, ніж одне посилання на цю директиву; настанова стає завдяки цьому більш зручною для користування.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови наведено визначення терміна 22 «Суттєва маніпуляція» («substantial manipulation») замість посилання на ст. 2(1) Регламенту (ЕС) № 1394/2007, де зазначено цей термін і його визначення. Посилання на ст. 2(1) Регламенту (ЕС) № 1394/2007 винесено в національну примітку. Крім того, додатково наведено перелік таких маніпуляцій, які не вважають суттєвими маніпуляціями, з посиланням на додаток I Регламенту (ЕС) № 1394/2007, де цей перелік зазначений. У національну примітку винесено посилання на Аналітичну доповідь щодо класифікації лікарських засобів передової терапії Комітету з передової терапії, бібліографічний опис якого наведено в додатку НВ «Бібліографія» під номером [21].

пояснення. Визначення з Регламенту (ЕС) № 1394/2007 є більш інформативними, ніж одне посилання на цей Регламент. Перелік маніпуляцій, які не вважають суттєвими маніпуляціями, доповнює визначення терміна «суттєва маніпуляція». Завдяки зазначеним доповненням та редакційним змінам настанова стає більш зручною для користування.

Доповнення та редакційні зміни. У розділі «Терміни та визначення понять» цієї настанови наведено визначення терміна 23 «Вихідні матеріали» («starting materials») замість посилання на додаток до Директиви 2001/83/ЕС, де зазначено цей термін і його визначення. Посилання на Директиву 2001/83/ЕС винесено в національну примітку.

пояснення. Визначення із Директиви 2001/83/ЕС є більш інформативними, ніж одне посилання на цю директиву; настанова стає завдяки цьому більш зручною для користування.

Редакційні зміни. Підрозділ 1.1 «Scope» («Сфера застосування») у цій настанові названо «*Пояснення щодо сфери застосування*».

пояснення. Назву підрозділу змінили, щоб уникнути плутанини, оскільки за вимогами ДСТУ 1.5:2015 в цю настанову внесено додатково розділ «Сфера застосування». У той же час не можна було вилучати підрозділ 1.1, оскільки це призвело б до порушення нумерації структурних елементів і втрати положень нормативного документа.

Редакційні зміни. У п. 1.10 речення «Лікарські засоби передової терапії, що призначають пацієнтам згідно зі ст. 3(7) Директиви 2001/83/ЕС ...» замінено на речення «Лікарські засоби передової терапії, *які виготовляють в лікувальних закладах на нерегулярній основі та призначають пацієнтам згідно з чинним законодавством України ...*», а у виносці (1) замість бібліографічного опису Директиви 2001/83/ЕС зазначили: «У ЄС вимоги до таких лікарських засобів встановлені у ст. 3(7) Директиви 2001/83/ЕС (див. [5] в додатку НВ «Бібліографія»)». Бібліографічний опис Директиви 2001/83/ЕС навели в додатку НВ «Бібліографія».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні.

Доповнення. У п. 1.11 додатково зазначено: «*Ця настанова гармонізована з нормативним документом Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» і прийнята МОЗ України згідно із чинним законодавством України*».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні.

Редакційні зміни. У виносках до пунктів 1.11 та 1.12 замість бібліографічного опису документів ЄС наведено посилання на ці документи в додатку НВ «Бібліографія».

пояснення. У додатку НВ «Бібліографія» під певними номерами наведено бібліографічний опис документів ЄС, згаданих у пунктах 1.11 та 1.12, тому не дублювали їх бібліографічний опис у виносках.

Доповнення. У п. 1.12 додатково зазначено: «*... детальні правила GMP щодо зареєстрованих лікарських засобів і досліджуваних лікарських засобів, які викладено в Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», як і в ЄС ...* не застосовують до лікарських засобів передової терапії, якщо в цій настанові не міститься спеціальне посилання на ці правила».

пояснення. Зазначене доповнення зумовлено тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У п. 2.39 цієї настанови поряд з посиланням на Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) наведено додатково посилання на Державну Фармакопею України (ДФУ).

пояснення. Загальна ст. 2.6.1 «Стерильність» ДФУ гармонізована з відповідною загальною статтею Європейської Фармакопеї. Крім того, ДФУ є чинною в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У п. 2.40 цієї настанови поряд з посиланням на Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) наведено додатково посилання на ДФУ.

пояснення. Загальна ст. 2.6.27 «Мікробіологічний контроль клітинних продуктів» ДФУ гармонізована з відповідною загальною статтею Європейської Фармакопеї. Крім того, ДФУ є чинною в Україні.

Доповнення. У п. 4.39 цієї настанови поряд з посиланням на стандарт ISO 14644-1 наведено додатково посилання на стандарт ДСТУ ISO 14644-1.

пояснення. Стандарт ДСТУ ISO 14644-1 є ідентичним відносно стандарту ISO 14644-1. Крім того, стандарт ДСТУ ISO 14644-1 є чинним в Україні.

Доповнення. У розділі 4 цієї настанови поряд з терміном «життєздатні частинки» у дужках наводили термін «*мікроорганізми*».

пояснення. Це доповнення зумовлено тим, що життєздатні частинки є мікроорганізмами, і їх контролюють за допомогою мікробіологічних методів.

Редакційні зміни. У виносці (8) до п. 6.19 замість бібліографічного опису Регламенту Комісії (ЕС) № 1234/2008 зазначено: «Перевірка змін щодо положень торгових ліцензій на лікарські засоби для людини та лікарських засобів для застосування у ветеринарії в ЄС регламентована в Регламенті Комісії (ЕС) № 1234/2008 (див. [7] у додатку НВ «Бібліографія»)». У виносці (9) до п. 6.19 при посиланні на Регламент (EU) № 536/2014 додатково зазначено: «(див. [6] у додатку НВ «Бібліографія»)».

пояснення. У додатку НВ «Бібліографія» під певними номерами наведено бібліографічний опис документів ЄС, згаданих у п. 6.19, тому не дублювали їх бібліографічний опис у виносках.

Редакційні зміни та доповнення. У пункті 6.20(х) речення: «У ЄС інші вимоги щодо маркування, наведені у ст.ст. 11 та 12 Регламенту (ЕС) № 1394/2007», винесено в національну примітку, а замість цього зазначено: «*Інші вимоги щодо маркування мають відповідати чинному законодавству України*».

пояснення. Зазначені редакційні зміни та доповнення зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Редакційні зміни. У виносці (10) до п. 6.31 поряд з бібліографічним описом документа «Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File» додатково наведено посилання на гармонізовану настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 «Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці» і додатково зазначено: «(див. [8, 9] у додатку НВ «Бібліографія»)».

пояснення. У додатку НВ «Бібліографія» під певними номерами наведено бібліографічний опис документів, згаданих у п. 6.19, тому не дублювали їх бібліографічний опис у виносці. Настанова МОЗ України гармонізована з відповідним документом PIC/S, з яким гармонізовано документ «Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File».

Редакційні зміни. У п. 6.36 вилучено посилання на ст. 15 Регламенту (ЕС) 1394/2007, а в національній примітці зазначено, що положення щодо простежуваності в ЄС регламентуються ст. 15 Регламенту 1394/2007.

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційні зміни. У п. 6.37(і) акронім «ЄС» замінено на слово «Україна» і вилучено посилання на Директиву 2004/23/ЕС та Директиву 2002/98/ЕС, а в національній примітці зазначено, що «у ЄС на клітини і тканини, створені за межами ЄС, не поширюється Директива 2004/23/ЕС або Директива 2002/98/ЕС». У виносці (11) замість бібліографічного опису Директиви 2004/23/ЕС зазначено: «Див. [10] у додатку НВ «Бібліографія»»; у виносці (12) замість бібліографічного опису Директиви 2002/98/ЕС зазначено: «Див. [11] у додатку НВ «Бібліографія»».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. У додатку НВ «Бібліографія» під номерами 10 та 11 наведено бібліографічний опис відповідно Директиви 2004/23/ЕС та Директиви 2002/98/ЕС, згаданих у пункті 6.37(і), тому не дублювали їх бібліографічний опис у виносках.

Редакційні зміни. У п. 6.37(іі) замість фрази: «У разі вихідних матеріалів, на які не поширюється Директива 2004/23/ЕС або Директива 2002/98/ЕС ...» зазначено: «У разі вихідних матеріалів, *які створені за межами України ...*».

пояснення. У п. 6.37(ii) настанови Європейської Комісії йдеться про вихідні матеріали, які створені за межами ЄС. Зазначені редакційні зміни зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Доповнення та редакційні зміни. У виносці (13) до п. 7.11 цієї настанови поряд з посиланням на Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) наведено додатково посилання на ДФУ.

пояснення. Загальна ст. 2.6.1 «Стерильність» ДФУ гармонізована з відповідною загальною статтею Європейської Фармакопеї. Крім того, ДФУ є чинною в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У виносці (14) до п. 7.16 поряд з посиланням на документ «Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev. 3) наведено посилання на *загальний текст 5.2.8 «Мінімізація ризику передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин через лікарські засоби для застосування людиною й у ветеринарії» ДФУ*. Замість посилання на електронний ресурс щодо настанови ЕМА зазначено (див. [12] *у додатку НВ «Бібліографія»*).

пояснення. Загальний текст 5.2.8 ДФУ гармонізований з документом EMA/410/01 (rev. 3), а ДФУ є чинною в Україні. Посилання на електронний ресурс щодо настанови ЕМА наведено після бібліографічного опису документа EMA/410/01 (rev. 3), який дано під номером [12] у додатку НВ «Бібліографія».

Доповнення та редакційні зміни. У п. 7.22 замість посилання на директиви ЄС наведено посилання на чинне законодавство України, а в національній примітці зазначено: «У ЄС забір, придбання та випробування тканин і клітин людини, використовуваних як вихідні матеріали, слід здійснювати відповідно до Директиви 2004/23/ЕС, а у разі клітин, отримуваних з крові, необхідно дотримуватися положень Директиви 2002/98/ЕС стосовно донорства, придбання та випробування».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Редакційні зміни. У п. 7.23: *«Якщо на використовувані клітини/тканини не поширюється дія Директиви 2004/23/ЕС або, за необхідності, Директиви 2002/98/ЕС (наприклад клітинні лінії/банки клітин, створені за межами ЄС, або клітини, отримані до набуття чинності директив), виробник лікарського засобу передової терапії (або, залежно від ситуації, спонсор або власник торгової ліцензії) має вжити відповідних заходів для гарантування їх якості, безпеки та простежуваності відповідно до умов торгової ліцензії/дозволу на проведення клінічного дослідження»* видалено посилання на директиви ЄС; замість слів «за межами ЄС» зазначено «за межами України»; замість слів «до набуття чинності директив» зазначено «до набуття чинності *цією настановою*»; замість слів «власник торгової ліцензії» зазначено «власник *реєстраційного посвідчення*»; замість слів «відповідно до умов торгової ліцензії/дозволу на проведення клінічного дослідження» зазначено «відповідно до умов *реєстраційної документації/досьє досліджуваного лікарського засобу*».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені чинним законодавством України, а також тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційні зміни. У п. 7.24 замість посилання на директиви ЄС стосовно додаткових випробувань у специфікаціях наведено посилання на *чинне законодавство України*, а в національній примітці зазначено: «У ЄС під додатковими випробуваннями в специфікаціях на вихідні матеріали розуміють випробування, що не передбачені в Директиві 2004/23/ЕС або, за необхідності, у Директиві 2002/98/ЕС». Крім того, слова «торгова ліцензія» в одному випадку замінено на «*реєстраційне посвідчення*», а в іншому випадку — на «*реє-*

страційну документацію», а слова «дозвіл на проведення клінічного дослідження» замінено на «*досьє досліджуваного лікарського засобу*».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені чинним законодавством України, а також тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Редакційні зміни. У п. 7.26 замість посилання на директиви ЄС наведено посилання на *чинне законодавство України*, а замість «держави ЄС» зазначено «Україна».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені чинним законодавством України, а також тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційні зміни. У п. 7.33 замість посилання на директиви ЄС наведено посилання на *чинне законодавство України*, а в національній примітці зазначено: «У ЄС вимоги щодо донорства, придбання та випробування клітин і тканин людини встановлені в Директиві 2004/23/ЕС або в Директиві 2002/98/ЕС».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені чинним законодавством України, а також тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Редакційні зміни. У п. 7.34 стосовно таких етапів, як відмивання або консервування для виділення клітин/тканин замість посилання на директиви ЄС наведено посилання на чинне законодавство України, а в національній примітці зазначено: «У ЄС такі етапи, як відмивання або консервування для виділення клітин/тканин, можна здійснювати також в установі з постачання клітин/крові відповідно до вимог Директиви 2004/23/ЕС або Директиви 2002/98/ЕС».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені чинним законодавством України, а також тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Редакційні зміни. У п. 8.14 замість слів «стосовно посівних культур і банків клітин, створених у минулому (наприклад до набуття чинності Регламентом 1394/2007» зазначено «стосовно посівних культур і банків клітин, створених у минулому (наприклад до набуття чинності *цією настановою*».

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена чинним законодавством України, а також тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційні зміни. У п. 8.23 і п. 8.24 замість слів «до введення в дію Регламенту 1394/2007» зазначено «до введення в дію *цієї настанови*».

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена чинним законодавством України, зокрема тим, що в Україні спеціальні правила GMP для лікарських засобів передової терапії встановлені у цій настанові, а не в Регламенті 1394/2007.

Доповнення та редакційні зміни. У п. 9.26 поряд з посиланням на монографію 0169 «Water for Injections» Європейської Фармакопеї наведено посилання на монографію «Вода для ін'єкцій» ДФУ.

пояснення. Монографія «Вода для ін'єкцій» ДФУ гармонізована з відповідною монографією 0169 «Water for Injections» Європейської Фармакопеї. Крім того, ДФУ є чинною в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У п. 9.67 стосовно методу стерилізації поряд з посиланням на Європейську Фармакопею наведено посилання на ДФУ, а поряд з посиланням на додаток 1 частини I «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products

for Human and Veterinary Use», що опубліковано в томі 4 EudraLex, наведено посилання на додаток 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Крім того, наведена правильна назва тому 4 EudraLex.

пояснення. Загальна ст. 2.6.1 «Стерильність» ДФУ гармонізована з відповідною загальною статтею Європейської Фармакопеї, а додаток 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 гармонізовано з додатком 1 Настанови з GMP ЄС, опублікованої в томі 4 EudraLex. Крім того, ДФУ та Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 є чинними в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У п. 9.73 поряд з посиланням на додаток 12 частини I «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use», що опубліковано в томі 4 EudraLex, наведено посилання на додаток 12 «Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Крім того, наведена правильна назва тому 4 EudraLex.

пояснення. Додаток 12 «Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 гармонізовано з додатком 12 Настанови з GMP ЄС, опублікованої в томі 4 EudraLex. Крім того, Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 є чинною в Україні.

Редакційні зміни. У п. 9.81 стосовно маркування досліджуваних лікарських засобів передової терапії вимоги Регламенту (EU) № 536/2014 замінено на вимоги *чинного законодавства України*, а в національній примітці зазначено: «У ЄС Маркування досліджуваних лікарських засобів передової терапії слід здійснювати з дотриманням вимог Регламенту (EU) № 536/2014».

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена чинним законодавством України, а також тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Доповнення. У п. 10.12 (a) і у п. 10.14. (c) цієї настанови поряд з посиланням на стандарт ISO 14644-1 наведено додатково посилання на стандарт *ДСТУ ISO 14644-1*, а поряд з посиланням на стандарт ISO 14644-2 наведено додатково посилання на стандарт *ДСТУ ISO 14644-2*.

пояснення. Стандарти ДСТУ ISO 14644-1 і ДСТУ ISO 14644-2 є ідентичними відносно стандартів ISO 14644-1 і ISO 14644-2 відповідно. Крім того, стандарти ДСТУ ISO 14644-1 і ДСТУ ISO 14644-2 є чинними в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У виносці (17) до п. 10.13. (b) поряд з посиланням на додаток 11 частини I «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use», що опубліковано в томі 4 EudraLex, наведено посилання на *додаток 11 «Комп'ютеризовані системи» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»*. Крім того, наведена правильна назва тому 4 EudraLex. Додатково зазначено: *Див. [2, 3] у додатку НВ «Бібліографія»*.

пояснення. Додаток 11 «Комп'ютеризовані системи» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 гармонізовано з додатком 11 Настанови з GMP ЄС, опублікованої в томі 4 EudraLex. Крім того, Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 є чинною в Україні. У додатку НВ «Бібліографія» наведено бібліографічний опис зазначених настанов під номерами [2] і [3].

Доповнення та редакційні зміни. У п. 10.48 поряд з Європейською Фармакопеєю та фармакопеями держав ЄС зазначено ДФУ.

пояснення. ДФУ гармонізована з Європейською Фармакопеєю і є чинною в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У п. 11.10 замість акроніму «ЕЕА» зазначено «Україна», а у виносці (19) до п. 11.10, що стосується Уповноваженої особи («QP»), замість посилання на статтю Директиви 2001/83/ЕС та її бібліографічного опису, а також посилання на статтю Регламенту (EU) № 536/2014 зазначено: «Це положення стосовно ЕЕА викладено в ст. 48(1) Директиви 2001/83/ЕС, а також у ст. 61(2)(b) Регламенту (EU) № 536/2014 (див. [5, 6] в додатку НВ «Бібліографія»).

пояснення. Акронім «ЕЕА» у п. 11.10 замінено на слово «Україна», оскільки ця настанова призначена для застосування в Україні. Відповідні доповнення та редакційні зміни внесено у виноску, щоб підкреслити, що зазначені нормативно-правові акти ЄС встановлюють положення про QP в ЕЕА. У додатку НВ «Бібліографія» наведено бібліографічний опис зазначених нормативно-правових актів ЄС під номерами [5] і [6].

Доповнення та редакційні зміни. У п. 11.12 стосовно кваліфікації Уповноваженої особи посилання на вимоги ст. 49 Директиви 2001/83/ЕС замінено посиланням на вимоги *чинного законодавства України*. Додатково в національній примітці зазначено, що в ЄС кваліфікаційні вимоги до Уповноваженої особи (Qualified Person — QP) викладено у ст. 49 Директиви 2001/83/ЕС.

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена чинним законодавством України, а також тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Редакційні зміни. У п. 11.13. акронім «ЄС» замінено на слово «Україна».

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційні зміни. У п. 11.15, 11.16, 11.17 і 11.18 слова «треті країни» замінено на слова «інші країни», а у п. 11.15 і 11.17 акронім «ЄС» замінено на слово «Україна».

пояснення. Зазначені редакційні зміни зумовлені тим, що Україна не входить до ЄС, ця настанова призначена для застосування в Україні, а вимоги GMP, застосовувані в Україні та ЄС, є еквівалентними (у тому числі стосовно досліджуваних лікарських засобів).

Редакційні зміни. У п. 11.27(v) замінено слова «законодавство ЄС» на *«чинне законодавство України»*.

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційні зміни. У п. 11.27(xiv) замість посилання на ст. 54 Директиви 2001/83/ЕС наведено посилання на чинне законодавство України щодо ознак безпеки, вказаних на вторинній або первинній упаковці. Додатково в національній примітці зазначено, що в ЄС про наявність таких ознак безпеки йдеться у ст. 54 Директиви 2001/83/ЕС.

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Редакційна зміна. У п. 11.44 слова «по всьому ЄС» замінено на слова «по всій Україні».

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Редакційна зміна. У п. 11.50.(d) акронім «ЄС» замінено на слово «Україна».

пояснення. Зазначена редакційна зміна зумовлена тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС.

Доповнення. У п. 13.12 цієї настанови поряд з посиланням на стандарти ISO наведено додатково посилання на стандарти *ДСТУ ISO*.

пояснення. Стандарти ДСТУ ISO є ідентичними щодо відповідних стандартів ISO. Крім того, стандарти ДСТУ ISO є чинними в Україні.

Доповнення та редакційні зміни. У п. 15.16 замість посилання на Директиву 2001/18/ЕС та Директиву 2009/41/ЕС наведено посилання на *чинне законодавство України*, а в додатково наведеній національній примітці зазначено: «У ЄС вимоги, що можуть бути застосовними до досліджуваних лікарських засобів передової терапії, встановлені Директивою 2001/18/ЕС[23] та Директивою 2009/41/ЕС[24]. У виносках (23) і (24) замість бібліографічного опису цих директив зазначено:

[23] Див. [14] у додатку НВ «Бібліографія».

[24] Див. [15] у додатку НВ «Бібліографія».

пояснення. Зазначені доповнення та редакційні зміни зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову. У виносках недоцільно повторювати бібліографічний опис зазначених директив ЄС, оскільки бібліографічний опис кожної з директив наведений у додатку НВ «Бібліографія» під номерами [14] і [15].

Доповнення та редакційні зміни. У п. 17.10 стосовно вимог до виробництва лікарських засобів передової терапії замість посилання на Регламент (EU) № 1394/2007 наведено посилання на *чинне законодавство України та цю настанову*, а в національній примітці зазначено, що «у ЄС вимоги до виробництва лікарського засобу передової терапії встановлені у Регламенті (EU) № 1394/2007».

пояснення. Зазначені доповнення та редакційні зміни зумовлені тим, що ця настанова призначена для застосування в Україні, а не в ЄС. Національна примітка дає інформацію про оригінальний текст документа Європейської Комісії, з яким гармонізовано цю настанову.

Ключові слова: лікарський засіб передової технології (ATMP), лікарський препарат для генної терапії, лікарський препарат для терапії соматичними клітинами, препарат тканинної інженерії, належна виробнича практика (GMP), оцінювання ризиків, персонал, приміщення, обладнання, документація, виробництво, контроль якості.