

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

22 вересня 2025 року

НАКАЗ

1470

Київ

Про затвердження стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Вимоги до документації з якості на біологічні досліджувані лікарські засоби в межах клінічних випробувань»



Відповідно до абзацу п'ятнадцятого підпункту 10 пункту 4, пункту 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (у редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90),

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Вимоги до документації з якості на біологічні досліджувані лікарські засоби в межах клінічних випробувань», що додається.

2. Фармацевтичному управлінню (Олександру Гріценку) забезпечити оприлюднення цього наказу на офіційному вебсайті Міністерства охорони здоров'я України.

3. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра Едема Адаманова.

Міністр**Віктор ЛЯШКО**

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я
України

№ _____

НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42-8.6:2025

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ВИМОГИ ДО ДОКУМЕНТАЦІЇ З ЯКОСТІ НА БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖУВАНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ У МЕЖАХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2025

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, доктор фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **Т. Герасимчук**, канд. фарм. наук; **Д. Вороненко**, канд. фарм. наук, **Л. Комар**, канд. фарм. наук.

- 2 РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від _____ № _____

- 3 Ця настанова відповідає документу Комітету з медичних продуктів для застосування людиною ЕМА/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2 corr. «Guideline on the requirements to quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials, 2022» («Керівництво щодо вимог до документації з якості на біологічні досліджувані лікарські засоби в межах клінічних випробувань, 2022»)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 УВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Мінстерство охорони здоров'я України, 2025
Державний експертний центр МОЗ України, 2025

ЗМІСТ

	С.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	7
Нормативні посилання	8
Позначки та скорочення	10
Вимоги до документації з якості на біологічні досліджувані лікарські засоби в межах клінічних випробувань	11
1. Загальні положення	11
2. Інформація про біологічну, хімічну та фармацевтичну якість біологічних досліджуваних лікарських засобів у рамках клінічних випробувань	14
S. Активна субстанція	14
S.1. Загальна інформація	15
S.2. Виробництво	15
S.3. Визначення характеристик	19
S.4. Контроль активної субстанції	20
S.5. Стандартні зразки або матеріали	23
S.6. Система контейнер/закупорювальний засіб	24
S.7. Стабільність активної субстанції	24
P. Досліджуваний лікарський засіб у процесі тестування	26
P.1. Опис і склад досліджуваного лікарського засобу	26
P.2. Фармацевтична розробка	26
P.3. Виробництво	27
P.4. Контроль допоміжних речовин	29
P.5. Контроль досліджуваного лікарського засобу	30
P.6. Стандартні зразки або матеріали	31
P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб	32
P.8. Стабільність досліджуваного лікарського засобу	32
Додатки	33
3. Інформація про якість зареєстрованих немодифікованих біологічних досліджуваних засобів та препаратів порівняння у межах клінічних випробувань	34
4. Інформація про якість зареєстрованих модифікованих біологічних препаратів порівняння у межах клінічних випробувань	34
5. Інформація про хімічну та фармацевтичну якість для плацебо-препарату у межах клінічних випробувань	34
6. Перелік аспектів, пов'язаних з досліджуваними та допоміжними (auxiliary) лікарськими засобами, щодо яких спонсор має внести суттєві модифікації до Досьє досліджуваного лікарського засобу (IMPD)	37
Національний додаток (довідковий)	45
Бібліографія	45

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Виробництво досліджуваних лікарських засобів супроводжується додатковою складністю порівняно з виробництвом зареєстрованих лікарських засобів. Це пов'язано з різним дизайном клінічних випробувань, відсутністю повної валідації процесу, складністю виробничих операцій, а також використанням модифікованих або перепакованих зареєстрованих лікарських засобів. З метою забезпечення безпеки суб'єктів клінічних випробувань та недопущення впливу неналежної якості, безпеки чи ефективності на результати клінічних досліджень, до виробництва досліджуваних лікарських засобів рекомендовано застосовувати принципи належної виробничої практики (далі – GMP). Водночас підходи мають залишатися гнучкими для врахування змін, що виникають у процесі накопичення знань, і відповідати стадії розробки лікарського засобу.

У Європейському Союзі структура реєстраційного дос'є встановлена у форматі Загального технічного документа (Common Technical Document – CTD, eCTD), який містить посилання на спеціальні настанови, згідно з якими проводяться фармацевтичні, доклінічні та клінічні дослідження. В Україні контроль якості досліджуваних лікарських засобів здійснюється відповідно до статей 7 і 8 Закону України від 04 квітня 1996 року № 123/96-ВР «Про лікарські засоби» [1], наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики [2], зареєстрованого у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 та настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04 травня 2020 року № 1023 [3]. Також враховуються інші нормативно-правові акти МОЗ України гармонізовані з міжнародними документами (ICH, EMA, WHO), що відповідають відповідній стадії розробки лікарського засобу та мають відношення до його виробництва.

З метою забезпечення відповідності виробництва досліджуваних лікарських засобів принципам належної виробничої практики (далі – GMP), сталості якості серій, що використовуються в одному або кількох клінічних дослідженнях, а також належного документування змін у процесі розробки, в

Україні розроблена дана настанова, яка гармонізована з відповідними європейськими вимогами. Вона базується на положеннях Керівництва ЕМА/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2 corr. "Guideline on the requirements to quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials, 2022" [4], з урахуванням вимог Європейської фармакопеї (Ph. Eur., 11-е видання) [5] та Державної Фармакопеї України [6], Докладного Керівництва Європейської Комісії щодо клінічних випробувань (СТ-1) [7] та Регламенту (ЄС) № 536/2014 щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини [8], з адаптацією до національного регуляторного поля. Організацією, відповідальною за розробку цієї настанови, є Міністерство охорони здоров'я України.

У процесі розроблення настанови до положень документа ЕМА/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2 corr. «Guideline on the requirements to quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials, 2022» («Керівництво щодо вимог до документації з якості на біологічні досліджувані лікарські засоби в межах клінічних випробувань, 2022») [4] були внесені окремі зміни, зумовлені чинним законодавством України та прийнятими національними гармонізованими нормативними документами. Зокрема:

назву настанови викладено згідно з ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [9];

додано структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», «Бібліографія» – оформлені згідно з ДСТУ 1.5:2015 [9] та ДСТУ 1.7-2015[10];

зміст настанови подано з урахуванням зазначених структурних елементів;

основні положення викладено в розділі «Вимоги до документації з біологічної та біотехнологічної якості лікарських засобів у межах клінічних випробувань», при цьому кожен розділ відповідає структурі документа ЕМА;

у розділі «Нормативні посилання» та «Бібліографія» наведено повні бібліографічні описи всіх нормативних актів, що згадуються в тексті;

у розділі щодо суттєвих модифікацій IMPD наведено приклади суттєвих та несуттєвих змін відповідно до Clinical Trial Regulation (CTR);

у настанові систематизовано скорочення в окремому розділі;

термін «дозвіл на продаж» замінено відповідником «державна реєстрація» або «реєстраційне посвідчення»;

у тексті узгоджено посилання на структурні елементи;

додатково зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні, поряд із керівництвами ІСН та ЕМА.

Настанова має рекомендаційний характер та виконує роль технічного документа для надання консультацій заявникам, власникам реєстраційних посвідчень, уповноваженим органам щодо дотримання положень законодавства України про лікарські засоби. Затвердження положень настанови сприятиме підвищенню безпеки проведення клінічних випробувань, удосконаленню якості документації та прискоренню впровадження нових лікарських засобів у практику. У разі потреби допускається використання альтернативних підходів за наявності належного наукового обґрунтування.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі документа ЕМА, на основі якого вона створена. Такий підхід узгоджується з практикою Європейського агентства з лікарських засобів та з позицією Світової організації торгівлі (СОТ) щодо застосування міжнародних стандартів. Настанова описує поточні знання з певної теми та повинна розглядатися лише як рекомендації, якщо не цитуються конкретні регуляторні або законодавчі вимоги.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Вимоги до документації з якості на біологічні досліджувані
лікарські засоби в межах клінічних випробувань**

MEDICINAL PRODUCTS

**Requirements to quality documentation concerning biological
investigational medicinal products in clinical trials**

Чинна _____

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає рекомендації щодо спеціальних вимог до документації з біологічної та фармацевтичної якості досліджуваних лікарських засобів, що містять біологічні/біотехнологічні речовини, яка надається для отримання дозволу на проведення клінічного випробування/повідомлення про суттєві модифікації у досьє на досліджуваний лікарський засіб (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD,) до МОЗ .

Ця настанова рекомендована для використання суб'єктами господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заявок на проведення клінічних випробувань лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження на території України незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу матеріалів клінічних випробувань, а також для аудиторів та інспекторів, що проводять аудит клінічного випробування лікарських засобів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України від 04 квітня 1996 року № 123/96-ВР «Про лікарські засоби» [1],

Державна Фармакопея України. Друге видання. Доповнення 7. 2024 рік [6],

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2023 [11],

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 [2],

EMA/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2 corr. «Guideline on the requirements to quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials, 2022» («Керівництво щодо вимог до документації з якості на біологічні/біотехнологічні досліджувані лікарські засоби в межах клінічних випробувань, 2022») [4],

European Pharmacopoeia. 11th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2024 (Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 11-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2024) [5],

2010/C 82/01 Communication from the Commission – Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (СТ-1) («Докладне Керівництво щодо отримання дозволу від уповноваженого органу на проведення клінічного

випробування лікарського засобу для використання людиною, повідомлення про суттєві зміни та оголошення про закінчення випробування (СТ-1)» [7].

Regulation (EU) No 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 (Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відміняє Директиву 2001/20/ЄС) [8].

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

АФІ	— активний фармацевтичний інгредієнт або активна субстанція або діюча речовина
ЄС	— Європейський Союз
CPMP або CHMP	— Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
CTD	— Common Technical Document (загальний технічний документ)
DMF	— Drug Master File (майстер-файл на активну субстанцію)
EDQM	— European Directorate for the Quality of Medicines (Європейський Директорат з якості лікарських засобів)
EMA	— European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
ICH	— International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини)
IPC	— Process parameters and in-process-tests (параметри процесу та випробування у процесі виробництва)
IMP	— Investigational Medicinal Product (досліджуваний лікарський засіб)
IMPD	— Investigational Medicinal Product Dossier (дос'є на досліджуваний лікарський засіб)
Ph. Eur	— European Pharmacopoeia (Європейська Фармакопея)
SmPC	— Summary of product characteristics (коротка характеристика)
CTR	— Clinical Trials Regulation
CTIS	— Clinical Trials Information System

ВИМОГИ ДО ДОКУМЕНТАЦІЇ З ЯКОСТІ НА БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖУВАНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ В МЕЖАХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Оскільки клінічні випробування часто планують як багатоцентрові дослідження, до яких залучаються різні держави ЄС, метою цієї настанови є надання рекомендацій щодо гармонізованих положень до документації, що супроводжує клінічні випробування (дослідження) лікарських засобів в Україні та країнах ЄС.

Положення цієї настанови орієнтовані на застосування з урахуванням «Керівництва з оцінки вірусної безпеки біотехнологічних досліджуваних лікарських засобів» (ЕМЕА/СНМР/ВWР/398498/05) [12] та гармонізованої з ним настанови (СТ-Н МОЗУ 42-6.1:2016) [13], а також «Керівництва із стратегій визначення та зменшення ризиків для клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів, що вперше проводяться за участю людини» (ЕМЕА/СНМР/СWР/28367/07) [14] та гармонізованої з ним настанови (СТ-Н МОЗУ 42-7.10:2022) [15].

Забезпечення якості біологічних/біотехнологічних лікарських засобів вимагає особливої уваги, оскільки вони зазвичай містять пов'язані з продуктом речовини та пов'язані з процесом домішки, профіль безпеки та ефективності яких важко передбачити. Однак, на відміну від хімічних речовин, наявність токсичних домішок, як правило, не є питанням безпеки біологічних/біотехнологічних засобів. Зазвичай їх безпека залежить від механізму дії або імуногенності.

У контексті загальної стратегії розробки для отримання даних на подання заяви на державну реєстрацію можуть бути ініційовані (initial submission) декілька клінічних випробувань (досліджень) із використанням різних схем виробничого процесу.

Метою цього документа є узагальнення підходів до формування стратегії розробки лікарського засобу для забезпечення якості досліджуваного

лікарського засобу для клінічного випробування (дослідження), а не встановлення обов'язкових інструкцій.

Заявнику (спонсору) рекомендується вживати заходів для забезпечення захисту суб'єктів клінічного випробування (дослідження), застосування якісного досліджуваного лікарського засобу (ІМР) за призначенням та контролювати показники якості, що можуть негативно вплинути на безпеку пацієнтів (наприклад, мікробіологічні аспекти, вірусна контамінація, доза), на усіх фазах клінічної розробки.

У зв'язку з відмінностями між продуктами, що застосовуються на різних фазах клінічних випробувань, положення, визначені у цій настанові, не є вичерпним переліком. ІМР, засновані на інноваційних та/або складних технологіях, можуть вимагати більш докладних даних для оцінювання.

ВСТУП

Цю настанову потрібно розглядати разом із Регламентом (ЄС) № 536/2014 [8] щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини. Доцільно провести чітку диференціацію між вимогами до досьє на досліджуваний лікарський засіб (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD), що надається для отримання дозволу на проведення клінічного дослідження, та досьє для подання в підтримку заяви на одержання реєстраційного посвідчення. У той час як останнє повинно забезпечити якість, що відповідає сучасному рівню лікарського засобу для широкого застосування у пацієнтів, інформація, яка має подаватися для ІМР, повинна фокусуватися на аспектах ризику і враховувати тип лікарського засобу, стан розробки/клінічну фазу, популяцію пацієнтів, характер і складність захворювання, а також тип і тривалість самого клінічного випробування (дослідження). Ця настанова містить орієнтовний перелік стандартної інформації, яку враховують при підготовці досьє на ІМР, зазначені у розділах 2-5 цієї настанови.

СФЕРА ДІЇ

Ця настанова містить рекомендації щодо спеціальних вимог до документації з біологічної, хімічної та фармацевтичної якості ІМР, що містять біологічні (біотехнологічні) речовини.

Крім того, у цій настанові наводяться приклади змін, що зазвичай вважаються суттєвими, у контексті документації щодо біологічної, хімічної та фармацевтичної якості досліджуваних лікарських засобів.

Положення, прийняті та описані у даній настанові, поширюються на протеїни та поліпептиди, їх похідні та продукти, компонентами яких вони є, наприклад кон'югати. Такі протеїни та поліпептиди виготовляють із рекомбінантних і нерекомбінантних систем експресії клітин, вони можуть бути високоочищеними та характеризуватися за допомогою відповідного набору аналітичних процедур.

Ця настанова призначена для використання також стосовно допоміжних лікарських засобів (Auxiliary medicinal products), що містять білки та поліпептиди як діючі речовини. Вимоги залежать від типу лікарського засобу (зареєстрований/ незареєстрований/модифікований/немодифікований лікарський засіб).

Окремі положення цієї настанови можуть бути враховані і для інших типів біологічних продуктів, таких як протеїни і поліпептиди, виділені з тканин та рідин організму.

Ця настанова не поширюється на досліджувані лікарські засоби передової терапії.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

Загальні питання щодо усіх ІМР

Досліджувані лікарські засоби рекомендовано виготовляти відповідно до принципів та рекомендацій Належної виробничої практики («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі» (т. 4) [16], та гармонізованої з ними настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020) [3].

Подання даних

Досьє на досліджуваний лікарський засіб (IMPD) рекомендовано надавати згідно з чітко структурованим форматом, дотримуючись формату загального технічного документа (далі – CTD, eCTD) із системою нумерації, наданою у розділах 2–6 цієї настанови. Першу арабську цифру, що вводиться лише для полегшення використання настанови, доцільно опускати.

Загальні питання

Для IMP, що будуть використовуватися в клінічних випробуваннях, прийнятне посилання на Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) або іншу відповідну фармакопею (JP, USP, BP), або Державну Фармакопею України.

Подання даних

Досьє на досліджуваний лікарський засіб рекомендується надати у чітко структурованому форматі відповідно до формату CTD/eCTD Модуля 3 і містити найновішу доступну інформацію, що стосується клінічного випробування на момент подання заявки на клінічне випробування.

Якщо використовуваний активний фармацевтичний інгредієнт (далі - АФІ) вже дозволений для готового продукту в ЄС/ЄЕЗ або в одному з регіонів ІСН, можна зробити посилання на дійсний дозвіл на продаж. Однак залежно від характеру продукту може знадобитися додаткова інформація. Бажано надати заяву про те, що АФІ має таку саму якість, що й у затвердженому лікарському засобі.

У досьє може бути зазначена назва готового лікарського засобу, номер реєстраційного посвідчення або його еквівалент, власника реєстраційного посвідчення та країна, яка надала реєстраційне посвідчення.

2. Інформація про біологічну, хімічну та фармацевтичну якість біологічних досліджуваних лікарських засобів у рамках клінічних випробувань

S. Активна субстанція

Посилання на майстер-файл на активну субстанцію (DMF) або сертифікат відповідності (СЕР) Європейського директорату з якості лікарських засобів (EDQM) відносно біологічних (біотехнологічних) активних субстанцій/фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) неприйнятне та не застосовується.

S.1. Загальна інформація

S.1.1. Номенклатура

Має бути представлена інформація про номенклатуру активної субстанції (наприклад, рекомендовану міжнародну непатентовану назву (МНН), фармакопейну назву, торгову (або патентовану) назву, код компанії, інші назви або коди за наявності).

S.1.2. Структура

Рекомендовано надати короткий опис передбачуваної структури. За потреби слід включити дані про структуру вищого порядку, схему амінокислотної послідовності із зазначенням ділянок глікозилювання та інших посттрансляційних модифікацій, а також відносну молекулярну масу.

S.1.3. Загальні властивості

Доцільно надати перелік фізико-хімічних та інших важливих властивостей активної субстанції, включаючи біологічну активність (особливу здатність або властивість лікарського засобу досягати певного біологічного ефекту). Потрібно проаналізувати запропонований механізм дії.

S.2. Виробництво

S.2.1. Виробник(-и)

Рекомендується зазначити назву(-и), адресу та функції кожного виробника, включаючи контрактних виробників, а також кожної запропонованої виробничої ділянки або приміщення, що залучені до виробництва, тестування та випуску серії.

S.2.2. Опис процесу виробництва і його контролю

Варто належним чином описати виробничий процес та контроль у процесі виробництва. Зазвичай виробничий процес починається з флакона(-ів) банку клітин та включає культивування клітин, збір вирощених клітин, очищення, реакції модифікації та фасування. Доцільно також описати умови зберігання та транспортування. Необхідно представити блок-схему, що відображає послідовність усіх стадій виробництва, включаючи релевантні параметри процесу та випробування у процесі виробництва. Стратегію контролю рекомендовано зосереджувати на видах контролю у процесі виробництва (ІРС), релевантних для безпеки, а для виробництва матеріалу

стадії I/II зазвичай визначаються критерії прийнятності для критичних стадій (наприклад, діапазони параметрів процесу для стадій, що включені до видалення вірусу). Ці види контролю у процесі виробництва (параметри процесу та випробування у процесі виробництва, як визначено у керівництві ICH Q11) [17] слід описувати у вигляді меж дії або попередніх критеріїв прийнятності. Для інших ІРС рекомендовано передбачити відповідний моніторинг, а критерії прийнятності або межі дії надавати не потрібно. Оскільки контрольні межі для ранньої розробки зазвичай ґрунтуються на обмеженій кількості дослідних серій, вони по суті є попередніми. Протягом розробки у міру отримання додаткових даних про процес бажано надавати додаткові дані про ІРС та перевіряти критерії прийнятності.

Має бути визначеною серія (серії) та масштаб виробництва, включаючи інформацію про будь-яке об'єднання в пули зборів кінцевого або проміжних продуктів.

Рекомендовано описати й обґрунтувати будь-які процедури повторної обробки в ході процесу виробництва активної субстанції (наприклад, невдале випробування на цілісність фільтра). Повторну обробку доцільно розглядати за виняткових обставин. Для біологічних лікарських засобів ці ситуації зазвичай обмежуються певними стадіями повторної фільтрації та повторної концентрації (реконцентрації) при технічному пошкодженні устаткування або механічній поломці хроматографічної колонки.

S.2.3. Контроль якості матеріалів

Сировина та вихідні матеріали

Рекомендовано представити перелік матеріалів, що використовувалися у виробництві активної субстанції (наприклад, сировина, вихідні матеріали, живильні середовища для культивування клітин, фактори росту, хроматографічні смоли, розчинники, реактиви), зазначаючи, на якому етапі процесу використовується кожний із них. Рекомендується надати посилання на стандарти якості (наприклад, фармакопейні статті або власні специфікації виробника). Бажано надати інформацію про якість і контроль якості нефармакопейних матеріалів. За необхідності надати інформацію, що підтверджує відповідність матеріалів (включаючи матеріали з біологічних джерел, наприклад компоненти середовища, моноклональні антитіла, ферменти) стандартам їхнього цільового призначення.

Стосовно всієї сировини людського або тваринного походження (включаючи матеріали, використані при формуванні банку клітин) рекомендовано вказати джерело й відповідний етап процесу виробництва, у якому вона використовувалася. У додатку А.2 до цієї настанови для цих

матеріалів рекомендовано представити резюме інформації про безпеку сторонніх агентів.

Джерело, історія й утворення клітинного субстрату

Згідно з положенням ICH Q5D [18] рекомендовано представити стислий опис джерела та утворення клітинного субстрату (блок-схема послідовності етапів), аналіз вектора експресії, що використовується для генетичної модифікації клітин та включений до батьківської клітини/клітини хазяїна, що застосовується для розвитку головного банку клітин (далі – ГБК), а також стратегії, за допомогою якої у виробництві активується та контролюється експресія відповідного гена.

Система, установлення характеристик і випробування банку клітин

ГБК має бути створений до початку фази I випробувань. Визнано, що не в усіх випадках робочий банк клітин (РБК) може бути сформованим.

Не виключається подання відомостей про утворення, кваліфікацію та зберігання банків клітин. Доцільно надати опис ГБК та/або РБК і представити результати проведених випробувань. Для ліній клітин ссавців слід розглянути клональність банків клітин. Утворення й установлення характеристик банків клітин рекомендовано здійснювати відповідно до принципів ICH Q5D [18].

Банки клітин варто описувати за допомогою відповідних фенотипічних або генотипічних маркерів, щоб забезпечити ідентичність, життєздатність і чистоту клітин, що використовувалися у виробництві.

До початку клінічних випробувань рекомендовано підтвердити послідовність нуклеїнової кислоти експресійної касети, включаючи послідовність ділянки, що кодує.

Так само, як для будь-якої зміни у процесі, введення РБК може потенційно впливати на профіль якості активної субстанції, що необхідно враховувати, також доцільно враховувати порівнянність.

За необхідності у додатку A.2 до дії настанови потрібно представити оцінку безпеки занесених агентів і кваліфікації банків клітин, що використовувалися для виробництва активної субстанції.

Стабільність клітинного субстрату

Бажано представити всі доступні дані про стабільність клітинного субстрату.

S.2.4. Контроль критичних етапів і проміжних продуктів

Рекомендовано представити опис випробувань і критерії прийнятності для контролю критичних етапів процесу виробництва. Для критеріїв прийнятності або меж дії можна робити перехресні посилання на розділ S.2.2 «Опис процесу виробництва і його контролю». Визнано, що внаслідок обмеженості даних на ранніх етапах розробки (I/II фази) повні відомості

можуть бути відсутніми. У разі актуальності рекомендується обґрунтувати та підтвердити дані щодо терміну та умов зберігання проміжних продуктів.

S.2.5. Валідація процесу

Протягом усього періоду розробки передбачається збирання даних про валідацію, однак їх відображення у досьє на досліджуваний лікарський засіб не є обов'язковим.

Для етапів виробництва, що призначені для видалення або інактивації вірусних контамінантів, відповідну інформацію доцільно надати у додатку А.2 до цієї настанови «Оцінка безпеки сторонніх агентів».

S.2.6. Розробка процесу виробництва

Удосконалення процесу

Виробничі процеси та способи їх контролю безперервно удосконалюються й оптимізуються, особливо на фазі розробки і на ранніх фазах клінічних випробувань. Рекомендовано узагальнити зміни у виробничому процесі і способах контролю та надати їх обґрунтування. У цьому описі рекомендується чітко вказати варіанти процесу, використані для отримання кожної серії, яка застосовується в доклінічних і клінічних випробуваннях, щоб відобразити зв'язок між серіями до і після змін. Для демонстрації змін процесу можна використовувати порівняльні схеми виробничого процесу та/або перелік змін у процесі. При модифікації процесу може бути потрібна адаптація проміжних досліджень і випробувань при випуску лікарського засобу, тому ці випробування і відповідні критерії прийнятності слід переглянути при внесенні змін. Якщо зміни у процесі здійснюються на етапах, що включені до вірусного очищення, бажано обґрунтувати, чи вимагається нове дослідження вірусного очищення або все ще можна використовувати попереднє дослідження.

Дослідження порівнянності

Залежно від наслідків внесення зміни та етапу розробки для демонстрації відсутності небажаного впливу зміни на якість активної субстанції можуть бути потрібні дослідження порівнянності. На ранніх фазах основною метою таких досліджень є надання гарантій, що лікарський засіб після введення змін придатний для наступних клінічних випробувань та не буде викликати будь-якого занепокоєння щодо безпеки пацієнтів, включених до клінічного випробування. Крім того, на пізніших фазах варто оцінити, чи матеріал після внесення зміни може впливати на ефективність ІМР.

Ці дослідження порівнянності рекомендовано проводити поетапно, включаючи порівняння показників якості активної субстанції й релевантних проміжних продуктів, із використанням придатних аналітичних методів. До аналітичних методів зазвичай належать стандартні випробування, які за

необхідності доповнюються допоміжними випробуваннями для встановлення характеристик (включаючи ортогональні методи). Якщо накопиченого виробником досвіду та іншої релевантної інформації недостатньо для оцінки ризику, пов'язаного із внесенням зміни, або очікується потенційний ризик для пацієнтів, досліджень порівнянності, що ґрунтуються винятково на вивченні питань якості, може бути недостатньо. Під час ранніх фаз доклінічних та клінічних випробувань дослідження порівнянності зазвичай не настільки масштабні, як для зареєстрованого лікарського засобу. У випадку клінічних випробувань, що вперше проводяться за участю людини, рекомендується застосовувати досліджуваній лікарський засіб, який є репрезентативним щодо матеріалу, використовуваного у доклінічних дослідженнях (див. «Керівництво із стратегій визначення та зменшення ризиків для клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів, що вперше проводяться за участю людини» (ЕМЕА/СНМР/SWP/28367/07) [14] та гармонізовану з ним настанову (СТ-Н МОЗУ 42-7.10:2022)) [15].

S.3. Визначення характеристик

S.3.1. Опис структури й інших характеристик

Для уможливлення встановлення придатної специфікації рекомендовано визначити характеристики біотехнологічної або біологічної субстанції (включаючи визначення фізико-хімічних властивостей, біологічної активності, імунохімічних властивостей, чистоти й домішок) за допомогою відповідних методів. Рекомендується не обмежуватися посиланнями на літературні дані, за винятком випадків, коли це обґрунтовано попередньо отриманими знаннями щодо подібних молекул для модифікацій, коли немає жодних зауважень до безпеки (наприклад, С-кінцевий лізин для моноклональних антитіл). Належне визначення характеристик бажано провести на етапі розробки до початку фази І та за необхідності після внесення значних змін до процесу виробництва.

Варто надати усю релевантну інформацію про первинну, вторинну структуру й структуру вищого порядку, включаючи посттрансляційні (наприклад, глікоформи) та інші модифікації активної субстанції. Рекомендовано подати докладні відомості про біологічну активність (тобто певну здатність або потенціал лікарського засобу виявляти певний біологічний ефект). До початку досліджень фази І, як правило, потрібно визначити біологічну активність, використовуючи відповідний надійний та кваліфікований метод. Відсутність такого кількісного аналізу слід обґрунтувати. Визнано, що ступінь установлення характеристик на більш пізніх фазах збільшується протягом розробки.

Рекомендовано надати обґрунтування вибору методів, що використовуються для установлення характеристик, та їхньої придатності.

S.3.2. Домішки

Доцільно розглянути пов'язані з процесом домішки (наприклад, білки клітини хазяїна, ДНК клітини хазяїна, залишки живильних середовищ, вилуговані з колонки речовини) та пов'язані з продуктом домішки (наприклад, прекурсори, розщеплені форми, продукти розпаду, білкові агрегати). Рекомендовано представити кількісні дані про домішки, включаючи максимальний вміст у найвищій клінічній дозі. Може бути потрібне підтвердження оцінки очищення від певних, пов'язаних з процесом, домішок (наприклад, піногасників).

Якщо надаються тільки якісні дані щодо деяких домішок, це рекомендується обґрунтувати.

S.4. Контроль активної субстанції

Коли дані про валідацію процесу неповні, показники якості, що застосовуються для контролю активної субстанції, є важливими для демонстрації фармацевтичної якості, стійкості й порівнянності продукту після внесення змін до процесу. Тому показники якості, що контролюються протягом процесу розробки, не слід обмежувати тестами, включеними до специфікації, для якої встановлено попередні критерії прийнятності.

S.4.1. Специфікація

У специфікації на серію(-і) активної субстанції, що буде використовуватися в клінічних випробуваннях, рекомендується визначити критерії прийнятності, а також випробування для встановлення належного контролю за якістю активної субстанції. Випробування та визначені критерії прийнятності на кількісний вміст, ідентичність та чистоту (відсутність домішок) є обов'язковими, а встановлення граничної кількості для записів «record» або результатів для звітування «report results» не є прийнятним для цих показників якості. Рекомендовано включити випробування на біологічну активність, за винятком випадків, коли його відсутність обґрунтована. Рекомендовано встановити верхні межі вмісту домішок, враховуючи питання безпеки, та визначити мікробіологічну чистоту активної субстанції.

Оскільки критерії прийнятності, як правило, базуються на обмеженій кількості серій, виготовлених у межах розробки, і серій, призначених для доклінічних і клінічних випробувань, вони за своїм характером є попередніми та можуть потребувати перегляду й корекції протягом подальшої розробки.

Варто також документувати характеристики біотехнологічної або біологічної субстанції, які на певній стадії розробки неповністю

охарактеризовані (наприклад, глікозилювання, гетерогенність заряду) або відносно яких наявні дані надто обмежені для встановлення релевантних критеріїв прийнятності. Як наслідок, такі характеристики АФІ можна включати до специфікації без заздалегідь встановлених меж прийнятності. У таких випадках встановлення граничної кількості для записів «record» або результатів для звітування «report results» є прийнятним. Результати слід зазначати у розділі S.4.4 «Аналіз серій».

Додаткова інформація щодо фази III клінічних випробувань

У міру отримання знань та досвіду може бути необхідним додавання або виключення параметрів та модифікація аналітичних методів. Специфікації та критерії прийнятності, що встановлені для попередніх випробувань, варто переглянути та, за необхідності, скорегувати відповідно до поточної стадії розробки.

S.4.2. Аналітичні процедури

Варто зазначити аналітичні методи, що використовуються для усіх випробувань, включених до специфікації активної субстанції (наприклад, хроматографічні методи, кількісний біологічний аналіз тощо), у тому числі випробування без меж прийнятності, що зазначені у специфікації. Потрібно представити короткий опис усіх нефармакопейних аналітичних процедур (тобто способу проведення аналізу) із зазначенням видів контролю, що застосовувалися в аналізі.

Для методів, що відповідають вимогам монографій Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.) або іншої фармакопеї держави-члена ЄС, Фармакопеї США (USP), Японської Фармакопеї (JP) або Державної Фармакопеї України, слід надати посилання на відповідну статтю.

S.4.3. Валідація аналітичних процедур

Валідація аналітичних процедур під час клінічної розробки розглядається як процес, що постійно розвивається.

Аналітичні процедури, описані в Європейській Фармакопеї (Ph. Eur.), Фармакопеї держави-члена ЄС або в іншій відповідній фармакопеї (USP, JP), в Державній Фармакопеї України або пов'язані із фармакопейною статтею щодо певної біотехнологічної або біологічної субстанції, зазвичай вважаються валідованими. Запропоновані модифікації або альтернативи фармакопейним методам рекомендовано валідувати.

Для клінічних випробувань I та II фази рекомендовано підтвердити придатність аналітичних методів, що використовувалися. Для проведення валідації аналітичних методів варто представити в табличній формі межі прийнятності (наприклад, межі прийнятності для визначення вмісту домішок, якщо необхідно) та параметри (специфічність, лінійність, діапазон, точність,

прецизійність, межі кількісного визначення й виявлення, якщо необхідно). Якщо дослідження валідації проводилися для ранньої фази випробувань, табличне резюме результатів досліджень валідації аналітичного методу доцільно надати для додаткових гарантій.

Інформація щодо фази III клінічних випробувань

Рекомендовано надати інформацію про валідацію аналітичних методів, що застосовуються для тестування при випуску та тестування стабільності. Резюме результатів проведеної валідації (наприклад, результати або показники специфічності, лінійності, діапазону, точності, прецизійності, меж кількісного визначення й виявлення, якщо необхідно) рекомендовано надати у формі таблиці. До завершення фази III клінічних випробувань рекомендовано закінчити повну валідацію методу, включаючи підтвердження робастності. Повний звіт про валідацію надавати не обов'язково.

S.4.4. Аналіз серій

Оскільки спочатку специфікація може бути дуже широкою, для оцінки якості важливими є фактичні дані про серії. Для кількісних параметрів рекомендовано представити фактичні числові значення.

Завданням цього розділу є демонстрація якості серій (відповідність попередньо встановленій специфікації), що будуть застосовуватися у клінічному випробуванні. Для клінічних випробувань ранньої фази, для яких виготовлено тільки обмежену кількість серій активної субстанції, рекомендовано представляти результати випробування релевантних серій для доклінічних та клінічних випробувань, включаючи ті, що будуть застосовуватися у клінічному випробуванні, на підтримку якого надається IMPD. Для активних субстанцій з тривалішою історією виробництва доцільно надавати результати тільки для низки репрезентативних серій, якщо це відповідно обґрунтовано.

Номер серії, розмір серії, виробничу ділянку, дату виробництва, методи контролю, критерії прийнятності та результати тестування варто перераховувати під час опису серій. Потрібно визначити процес виробництва, що застосовується для кожної серії, та будь-які відмінності у цих процесах.

Рекомендовано надати дані про аналіз серії(-й), що буде застосовуватися у клінічному випробуванні, або інформацію про додаткові серії, що не були вироблені на момент подання IMPD.

S.4.5. Обґрунтування специфікації

Доцільно представити обґрунтування всіх показників якості, включених до специфікації, та критеріїв прийнятності для чистоти, домішок, біологічної активності та інших показників якості, які можуть вплинути на дію лікарського засобу. При обґрунтуванні потрібно керуватися відповідними

даними про розробку, даними про серії, що використовувалися у доклінічних та/або клінічних випробуваннях, і результатами досліджень стабільності з урахуванням методів, що використовувалися для їх контролю. Визнано, що під час клінічної розробки критерії прийнятності можуть бути ширшими та можуть не відображати продуктивність процесу. Однак для тих показників якості, які можуть вплинути на безпеку пацієнта, рекомендовано ретельно розглядати межі, беручи до уваги доступну інформацію (наприклад, продуктивність процесу, тип АФІ, дозу, тривалість уведення тощо). Доцільно обґрунтувати значимість обраної методики кількісного визначення активності й пропорованих меж її прийнятності.

Очікується, що зміни, внесені до специфікації, що раніше використовувалася (наприклад, додавання або виключення параметрів, розширення критеріїв прийнятності) будуть зазначені й обґрунтовані.

S.5. Стандартні зразки або матеріали

З огляду на природу біологічних/біотехнологічних активних субстанцій, з метою забезпечення відповідності між різними серіями досліджуваного лікарського засобу, а також порівнянності лікарського засобу, що підлягає продажу, з лікарським засобом, що використовувався у клінічних випробуваннях, а також для опису зв'язку між розробкою процесу й комерційним виробництвом рекомендовано використовувати належним чином охарактеризований вихідний матеріал. Установлення характеристик стандартного матеріалу рекомендовано здійснювати за допомогою надійних сучасних аналітичних методів, які рекомендовано описати належним чином. Рекомендовано надати інформацію про процес виробництва, що використовувався для одержання стандартного матеріалу.

Якщо під час клінічної розробки використовували більше одного стандартного зразка, рекомендовано представити кваліфікаційну історію, що описує, як підтримуються зв'язки між різними стандартами.

За наявності, в якості первинного стандартного матеріалу рекомендовано використовувати міжнародний стандарт або стандарт Ph. Eur., або іншої відповідної фармакопеї, або Державної Фармакопеї України. Кваліфікацію кожного внутрішнього робочого стандартного зразка рекомендовано проводити порівняно з первинним стандартним матеріалом. Однак необхідно враховувати, що використання міжнародного стандартного зразка або стандартного зразка Ph. Eur., або іншої відповідної фармакопеї, або Державної Фармакопеї України може бути обмежене певними методами випробувань, наприклад на біологічну активність. Якщо міжнародний стандартний зразок або стандартний зразок Ph. Eur., або іншої відповідної фармакопеї, або Державної Фармакопеї України відсутній, під час розробки як

первинного стандартного матеріалу рекомендовано створити внутрішній стандарт. Рекомендовано контролювати стабільність стандартного матеріалу. Це можна здійснювати в межах системи якості компанії.

S.6. Система контейнер/закупорювальний засіб

Передбачається, що буде зазначений матеріал первинного пакування, що застосовується для активної субстанції. Доцільно враховувати можливі взаємодії між активною субстанцією й первинним пакуванням.

S.7. Стабільність активної субстанції

Резюме й висновки щодо стабільності (протокол/матеріал і метод)

Очікується, що буде надано протокол стабільності, що охоплює запропонований період зберігання активної субстанції, включаючи специфікацію, аналітичні методики й інтервали між випробуваннями. Інтервали між випробуваннями повинні відповідати положенням настанови ICH Q5C [19] та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 [20].

Якість серій активної субстанції, включених до програми вивчення стабільності, повинна бути репрезентативною щодо якості матеріалу, який буде використовуватися у запланованому клінічному випробуванні.

Активну біотехнологічну або біологічну субстанцію, включену до програми вивчення стабільності, рекомендовано зберігати у системі контейнер/закупорювальний засіб, яка є такого ж типу та виготовлена з тих самих матеріалів, які будуть використовуватися для зберігання серій активної субстанції, що підлягають використанню у клінічному випробуванні. Для дослідження стабільності активної субстанції можна використовувати контейнери зменшеного розміру.

У дослідженнях варто оцінити стабільність біотехнологічної або біологічної субстанції у запропонованих умовах зберігання. Рекомендується проводити дослідження в умовах прискореного зберігання та в стресових умовах, оскільки вони дають змогу зрозуміти профіль розпадання АФІ та надають підтверджуючі дані для збільшення терміну придатності.

Для надання гарантій того, що будуть виявлені зміни профілю чистоти/домішок та сили дії АФІ, необхідно описувати методи, які використовуються для аналізу властивостей, що вказують на стабільність активної субстанції, або робити перехресне посилання на розділ S.4.3 «Валідація аналітичних процедур». До протоколу рекомендовано включити метод кількісного визначення сили дії, за винятком випадків, коли обґрунтовано інше.

Період повторного випробування (визначений у керівництві ICH Q1A (R2) [21] та у гармонізованій з ним настанові СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 [22]) не застосовується до біологічних (біотехнологічних) активних субстанцій.

Дані/результати щодо стабільності

Дані щодо стабільності варто надавати принаймні для однієї серії, виготовленої за допомогою процесу, що є репрезентативним щодо процесу, який використовувався для виробництва матеріалу для застосування у клінічних випробуваннях. Крім того, за наявності рекомендовано надати підтверджуючі дані про стабільність відповідних серій, що використовувалися в розробці, або серій, виготовлених за допомогою попереднього процесу виробництва. Такі дані про серії рекомендовано використовувати для визначення терміну придатності активної субстанції за умови надання відповідного обґрунтування репрезентативної якості для матеріалу, що буде використовуватися у клінічних випробуваннях.

Усі релевантні дані про стабільність рекомендовано узагальнити в таблиці із зазначенням випробуваних серій, дати виробництва, версії процесу виробництва, складу, умов зберігання, точок часу для контролю, методів аналізу, критеріїв прийнятності й результатів.

Варто представити фактичні числові значення кількісних параметрів та проаналізувати всі тенденції у даних, що спостерігаються.

Для відображення обсягу наявних даних та нової інформації про стабільність активної субстанції під час різних фаз клінічної розробки рекомендовано вносити зміни до вимог стабільності активної субстанції. До фази III заявник повинен мати всебічне розуміння профілю стабільності активної субстанції.

Визначення терміну зберігання

Доцільно зазначити заявлений термін придатності активної субстанції в запропонованих умовах зберігання, супроводжуючи його оцінкою доступних даних. Рекомендовано проаналізувати всі тенденції у даних, що спостерігаються.

Згідно з положеннями керівництва ICH Q5C [19] та гармонізованої з ним настанови СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 [20], запропонований період зберігання рекомендовано визначати на підставі результатів досліджень довгострокової стабільності у реальному часі та за реальної температури. Однак допускається збільшення терміну придатності понад період, що охоплюється даними про стабільність у реальному часі, за умови підтвердження відповідними даними, у тому числі даними прискорених досліджень стабільності та/або відповідними даними про стабільність, отриманими за допомогою репрезентативного матеріалу.

Не рекомендовано перевищувати вихідний максимальний термін придатності після його продовження більш ніж у 2 рази і не можна перевищувати більш ніж на 12 місяців термін придатності, встановлений за

наданими даними щодо стабільності, отриманими з використанням репрезентативної серії (серій). Збільшення терміну придатності не може перевищувати заплановану тривалість довгострокових випробувань стабільності.

При плануванні збільшення терміну придатності заявнику рекомендовано виконати запропоновану програму стабільності відповідно до представленого протоколу та при виникненні непередбачених питань бажано повідомити про них уповноважені органи, а також запропонувати план коригувальних заходів.

Попередні знання, включаючи платформні (шаблонні) технології, доцільно враховувати при складанні протоколу стабільності. Однак самі по собі ці дані не вважаються достатніми для обґрунтування терміну придатності реальної активної субстанції.

Інформація про збільшення терміну придатності шляхом внесення суттєвої модифікації представлена в розділі 6 «Перелік аспектів, пов'язаних з досліджуваними та допоміжними (auxiliary) лікарськими засобами, щодо яких спонсор має внести суттєві модифікації до Дос'є досліджуваного лікарського засобу (IMPД)» цієї настанови.

Р. Досліджуваний лікарський засіб у процесі тестування

Р.1. Опис і склад досліджуваного лікарського засобу

Рекомендовано зазначити якісний і кількісний склад досліджуваного лікарського засобу. Така інформація включає:

стислий виклад або опис лікарської форми у табличному форматі;

склад, тобто перелік усіх компонентів лікарської форми та їх кількість, що розрахована на одиницю дози (включаючи надлишки у разі їх наявності), функціональне призначення компонентів, посилання на їхні стандарти якості (наприклад, на фармакопейні статті або специфікації виробника);

опис розчинників, що додаються;

короткий опис типу системи контейнер/закупорювальний засіб, що використовувався для лікарської форми та для будь-якого розчинника для відновлення та супровідних пристроїв, якщо це можливо. Повний опис слід надати у розділі Р.7 «Система контейнер/закупорювальний засіб».

Р.2. Фармацевтична розробка

На ранніх етапах розробки інформація, призначена для включення до цього розділу, може бути обмеженою.

Варто представити короткий опис розробки складу, включаючи обґрунтування будь-якої нової лікарської форми або допоміжної речовини.

Для лікарських засобів, що вимагають додаткового приготування (наприклад, відновлення, розведення, змішування), рекомендовано

підтвердити сумісність з матеріалами, що використовувалися (наприклад, з розчинниками, розріджувачами, матрицею), і резюмувати метод приготування (допускається посилання на повний опис, включений до протоколу клінічного випробування).

Рекомендовано обґрунтувати, що комбінація запланованого складу та матеріал пакування не впливають на правильне дозування, наприклад підтвердити, що лікарський засіб не абсорбується на стінках контейнера або інфузійної системи. Виконання цієї вимоги особливо важливе для форм випуску з низькою дозою або високим ступенем розведення. У випадках, коли у клінічних випробуваннях, що вперше проводяться за участю людини, планується введення дуже низьких доз, у протоколі варто зазначити, що введення таких доз здійснюється відповідно до «Керівництва із стратегії визначення та зменшення ризиків для клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів, що вперше проводяться за участю людини» (EMA/CHMP/SWP/28367/07) [14] та гармонізованої з ним настанови (СТ-Н МОЗУ 42-7.10:2022) [15].

Розробка процесу виробництва

Рекомендовано описати зміни процесу виробництва, включаючи зміни складу й лікарської форми, порівняно з раніше проведеними клінічними випробуваннями. Суттєві зміни, наприклад зміни у складі, рекомендовано обґрунтувати відповідними дослідженнями порівняльності. У цьому випадку рекомендації подібні тим, що описувалися у розділі S.2.6 «Розробка процесу виробництва». Ці дані слід деталізувати, щоб уможливити відповідне розуміння змін та оцінку можливих наслідків для безпеки пацієнта.

Будь-які зміни у складі під час клінічної розробки рекомендовано документувати й обґрунтовувати з точки зору їх впливу на якість, безпечність, клінічні властивості, дозування й стабільність лікарського засобу.

Р.3. Виробництво

Р.3.1. Виробник(-и)

Рекомендовано зазначити назву(-и), адресу(-и) й відповідальність кожного виробника та кожної запропонованої виробничої ділянки, що залучені до виробництва, випробування та випуску серії. Якщо у виробництві досліджуваного лікарського засобу беруть участь кілька виробників, рекомендовано чітко описати обов'язки кожного з них.

Р.3.2. Склад на серію

Важливо представити інформацію про склад на серію(-ї), що буде(-уть) застосовуватися у клінічному випробуванні (дослідженні). Ця інформація повинна включати перелік усіх компонентів. Рекомендовано зазначити розміри або діапазон розмірів серій.

Р.3.3. Опис процесу виробництва та контролю процесу

Рекомендовано представити блок-схему всіх етапів процесу виробництва, у тому числі види контролю у процесі виробництва (ІРС – параметри процесу та випробування у процесі виробництва), супроводжуючи її стислим описом процесу. ІРС за потреби встановлюють як межі дії або зазначають у звітах як попередні критерії прийнятності, також приділяють увагу показникам, що можуть вплинути на безпеку. Для інших ІРС рекомендовано передбачити відповідний моніторинг, а критерії прийнятності або межі дії представляти не потрібно. Протягом розробки, у міру отримання додаткових даних про процес, важливо представляти докладніші дані про ІРС та переглядати критерії прийнятності.

Більшість лікарських засобів, що містять рекомбінантні білки та моноклональні антитіла, виробляються за допомогою асептичного процесу, який вважається нестандартним. Нестандартні процеси виробництва або нові технології та нові процеси пакування варто описувати достатньо докладно (див. «Керівництво з валідації процесів для готових лікарських засобів – інформація та дані, що слід надавати в межах регуляторного подання» (ЕМА/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012) [23] та гармонізовану з ним настанову (СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016) [24]).

Повторна обробка допускається на конкретних етапах виробництва (наприклад, повторна фільтрація), тільки якщо такі етапи належним чином описані та обґрунтовані.

Р.3.4. Контроль критичних етапів і проміжних продуктів

Бажано описати випробування та критерії прийнятності для контролю критичних етапів процесу виробництва. Визнано, що внаслідок обмеженості даних на ранньому етапі розробки (фаза I/II) повна інформація може бути відсутньою.

Якщо для проміжних продуктів передбачений певний час зберігання, рекомендовано описати терміни та умови зберігання й обґрунтувати їх за допомогою даних про фізико-хімічні, біологічні і мікробіологічні властивості.

Для стерилізації методом фільтрації у заяві рекомендовано зазначити максимальне прийнятне біологічне навантаження до фільтрації. У більшості випадків показник, що становить не більше ніж 10 КУО/100 мл, є прийнятним. За наявності обґрунтування допускається використання об'ємів для тестування менших, ніж 100 мл.

Р.3.5. Валідація процесу

За необхідності слід коротко описати стан валідації асептичної обробки й ліофілізації. Відповідно до додатку 13 «Правил, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі» (т. 4) [16] та гармонізованої з ними настанови

СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [3], валідація процесів стерилізації повинна мати такий самий стандарт, що й для лікарського засобу, який підлягає реалізації. Рекомендовано включити інформацію, що безпосередньо стосується безпеки лікарського засобу, тобто дані про біонавантаження та імітацію процесу наповнення флаконів живильним середовищем.

Р.4. Контроль допоміжних речовин

Р.4.1. Специфікація

Доцільно посилатися на Європейську Фармакопею (Ph. Eur.) або іншу відповідну фармакопею (JP, USP, Фармакопеї держав-членів), або Державну Фармакопею України. Для допоміжних речовин, що не включені до вищезгаданих стандартів, рекомендовано надати внутрішню специфікацію виробника.

Р.4.2. Аналітичні методики

Якщо неможливо послатися на статтю фармакопей, що перераховані в розділі Р.4.1 «Специфікація», рекомендовано зазначити використані аналітичні методики.

Р.4.3. Валідація аналітичних методик

Не застосовується.

Р.4.4. Обґрунтування специфікацій

Для нефармакопейних допоміжних речовин, як зазначено у розділі Р.4.1 «Специфікація», слід обґрунтувати внутрішню специфікацію виробника.

Р.4.5. Допоміжні речовини людського або тваринного походження

Для допоміжних речовин людського або тваринного походження у додатку А.2 цієї настанови рекомендовано надати інформацію про оцінку безпеки щодо сторонніх агентів (наприклад, джерела, специфікації, опис проведених випробувань) і дані про вірусну безпеку відповідно до «Керівництва з оцінки вірусної безпеки біотехнологічних досліджуваних лікарських засобів» (ЕМЕА/СНМР/ВВР/ 398498/05) [12]. Крім того, дані, зазначені у додатку А.2 до цієї настанови, рекомендовано привести у відповідність з «Керівними вказівками щодо мінімізації ризику передачі агентам губчастої енцефалопатії при застосуванні лікарських засобів для людини та тварин» (ЕМА/410/01) [25].

Якщо як допоміжна речовина використовується альбумін людський або інший лікарський засіб, що є похідним плазми, рекомендовано подати відомості про оцінку безпеки щодо сторонніх агентів згідно з відповідними главами «Керівництва з лікарських засобів, виготовлених з плазми» (ЕМА/СРМР/ВВР/706271/2010) [26]. Якщо отриманий з плазми компонент раніше використовувався у зареєстрованому лікарському засобі, допускається посилання на реєстраційне посвідчення.

Р.4.6. Нові допоміжні речовини

Для допоміжних речовин, що застосовувалися у лікарському засобі вперше або за допомогою нового шляху введення, рекомендовано представити повний опис процесу виробництва, встановлення характеристик і видів контролю з посиланнями на додаткові дані про безпеку (доклінічні та/або клінічні) згідно з форматом, передбаченим для активної субстанції (додаток А.3 цієї настанови).

Р.5. Контроль досліджуваного лікарського засобу

Р.5.1. Специфікація

При розробці специфікації для лікарського засобу рекомендовано керуватися принципами, що описані для активної субстанції. У специфікації рекомендовано визначити випробування й критерії їхньої прийнятності для серії(-й) лікарського засобу, що буде(-уть) використовуватися у клінічному випробуванні, для уможливлення належного контролю за якістю лікарського засобу. Випробування на визначення вмісту, ідентичності та чистоти рекомендовані. Для стерильних лікарських засобів рекомендовано проведення випробувань на стерильність та ендотоксини. Рекомендовано включати випробування на біологічну активність, за винятком випадків, коли обґрунтована відсутність такого включення. Для домішок рекомендовано встановити верхні межі вмісту домішок, враховуючи міркування щодо безпеки. Під час подальшої розробки може виникати потреба у їх перегляді та приведенні у відповідність.

Критерії прийнятності показників якості досліджуваного лікарського засобу вимагають урахування питань безпеки та стадії розробки. Оскільки критерії прийнятності, як правило, ґрунтуються на обмеженій кількості серій, що використовувалися в розробці, і серій, що використовуються у доклінічних та клінічних дослідженнях, вони по суті є попередніми. Протягом подальшої розробки вони можуть потребувати перегляду та коригування.

Аналітичні процедури, межі вмісту й біологічної активності повинні забезпечувати правильне дозування.

Рекомендовано встановити верхні межі вмісту домішок, що не включені до специфікації активної субстанції, враховуючи питання безпеки.

Додаткова інформація для клінічних випробувань фази III

У міру накопичення знань та досвіду може бути потрібне доповнення або вилучення параметрів і модифікація аналітичних процедур. Специфікацію та критерії прийнятності, що встановлені для раніше проведених випробувань, варто переглянути для клінічних випробувань фази III та за необхідності адаптувати до поточної стадії розробки.

Р.5.2. Аналітичні процедури

Рекомендовано описати аналітичні процедури всіх випробувань, що включені до специфікації. Відносно деяких білків та комплексних лікарських форм або інноваційних лікарських форм може бути потрібний вищий рівень деталізації.

Стосовно вимог звертайтеся до розділу S.4.2.

P.5.3. Валідація аналітичних методик

Стосовно вимог звертайтеся до розділу S.4.3.

P.5.4. Аналіз серій

Оскільки первинні специфікації можуть бути дуже широкими, для оцінки якості рекомендовано надати фактичні дані про серію. Необхідно надати фактичні числові дані для кількісних параметрів.

Увагу у цьому розділі рекомендовано приділяти демонстрації якості серій (відповідність раніше встановленій специфікації), що будуть використовуватися у клінічному випробуванні. Для клінічних випробувань ранньої фази, для яких виготовлено тільки обмежену кількість серій, слід надати результати випробування релевантних серій для доклінічних та клінічних випробувань, включаючи ті, що будуть застосовуватися у клінічному випробуванні, на підтримку якого надається IMPD. Для лікарських засобів з тривалішою історією виробництва можна надавати результати тільки для низки репрезентативних серій, якщо це відповідно обґрунтовано.

Номер серії, розмір серії, виробничу ділянку, дату виробництва, методи контролю, критерії прийнятності та результати випробування слід перераховувати разом із застосуванням серій. У документації варто зазначати процес виробництва, що застосовується для кожної серії.

Рекомендовано надати дані про аналіз серії(-й), що буде застосовуватися у клінічному випробуванні, або інформацію про додаткові серії, що не були вироблені на момент подання IMPD.

P.5.5. Характеристика домішок

Доцільно ідентифікувати та кількісно визначати додаткові домішки та продукти розпаду, що спостерігаються у досліджуваному лікарському засобі, але не описані в розділі S.3.2 «Домішки».

P.5.6. Обґрунтування специфікації

При обґрунтуванні показників якості, що включені до специфікації лікарського засобу, рекомендовано керуватися в основному специфікацією активної субстанції. Слід врахувати показники якості, що вказують на стабільність. Варто обґрунтувати запропоновані критерії прийнятності.

P.6. Стандартні зразки або матеріали

У відповідних випадках слід надати параметри встановлення характеристик стандартного зразка. За необхідності припустимо посилання на розділ S.5 «Стандартні зразки або матеріали».

P.7. Система контейнер/закупорювальний засіб

Варто надати опис запланованого первинного пакування, що буде застосовуватися для досліджуваного лікарського засобу у клінічному випробуванні. За необхідності надати посилання на відповідну фармакопейну статтю. Якщо лікарський засіб упаковується у нестандартний пристрій для введення або використовуються нефармакопейні матеріали, слід надати їхній опис та специфікації.

Якщо медичний виріб буде застосовуватися для введення, слід зазначити, чи медичний виріб має маркування CE (європейської відповідності) на своє цільове призначення. За відсутності маркування CE на цільове призначення рекомендовано надати заяву про відповідність важливим релевантним вимогам до медичних виробів у контексті характеристик безпеки та дії медичного виробу. Невід'ємний пристрій-компонент комбінованого продукту, що складається з лікарського засобу та медичного виробу, відповідно до визначення Директиви про медичні вироби, звільняється від вимоги мати маркування CE.

Для лікарських засобів, призначених для парентерального застосування, які мають потенціал до взаємодії із системою контейнер/закупорювальний засіб, можуть бути потрібні додаткові дані (наприклад, інформація про речовини, що екстрагуються/вилуговуються для досліджень фази III).

P.8. Стабільність досліджуваного лікарського засобу

До лікарського засобу рекомендовано застосовувати ті самі вимоги, що й до активної субстанції, включаючи протокол дослідження стабільності, результати дослідження стабільності, визначення терміну придатності, у тому числі збільшення терміну придатності понад період, охоплений даними про стабільність у реальному часі, зобов'язання щодо продовження дослідження стабільності та терміну придатності після реєстрації. Представлені дані повинні підтверджувати стабільність і запропонований термін придатності лікарського засобу з моменту його випуску до моменту введення пацієнтам. У протоколі дослідження стабільності досліджуваного лікарського засобу слід врахувати отриману інформацію про профіль стабільності активної субстанції.

За умови надання обґрунтування прийнятними є підходи брекетингу та побудови матриць.

Для лікарських засобів, призначених для застосування після відновлення, розведення, змішування, або для форм випуску, що містять дози для багаторазового введення, рекомендовано представити дані досліджень про

стабільність після першого відкриття пакування. Такі дослідження не потрібні, якщо лікарський засіб призначений для негайного застосування після відкриття пакування або відновлення.

Додатки

A.1. Виробничі приміщення й устаткування

Не вимагається.

A.2. Оцінка безпеки сторонніх агентів

Важливо ідентифікувати усі матеріали людського або тваринного походження, що використовуються у процесі виробництва як активної субстанції, так і лікарського засобу, або матеріали, що контактують з активною субстанцією або лікарським засобом під час процесу виробництва. У цьому розділі рекомендовано надати інформацію про оцінку ризику у зв'язку з потенційною контамінацією сторонніми агентами.

Агенти трансмісивної губчастої енцефалопатії

Рекомендовано надати докладну інформацію про уникнення та контроль агентів трансмісивної губчастої енцефалопатії. Така інформація, наприклад, може включати сертифікацію й контроль процесу виробництва для матеріалу, процесу або агента за необхідності.

Бажано керуватися «Керівними вказівками щодо мінімізації ризику передачі агентам губчастої енцефалопатії при застосуванні лікарських засобів для людини та тварин» (ЕМА/410/01) [25].

Вірусна безпека

За можливості надати результати оцінки ризику у зв'язку з потенційною вірусною контамінацією. Документація має узгоджуватися з вимогам, що описані у «Керівництві з оцінки вірусної безпеки біотехнологічних досліджуваних лікарських засобів» (ЕМЕА/CHMP/BWP/398498/05) [12] та гармонізований з ним настанові (СТ-Н МОЗУ 42-6.1:2016) [13].

Інші сторонні агенти

Доцільно представити докладну інформацію про інші сторонні агенти, наприклад бактерії, мікоплазми та гриби, у відповідних розділах основної частини досьє.

A.3. Допоміжні речовини

Для нових допоміжних речовин рекомендовано надати інформацію, що зазначена в частині S «Активна субстанція», згідно з відповідною клінічною фазою.

A.4. Розчинники для розведення й розріджувачі

Для розчинників для розведення й розріджувачів слід надати інформацію відповідно до частини Р «Досліджуваний лікарський засіб».

3. Інформація про якість зареєстрованих немодифікованих біологічних досліджуваних засобів та препаратів порівняння у межах клінічних випробувань

Інформація про якість зареєстрованого немодифікованого досліджуваного засобу/препарату порівняння у клінічних випробуваннях, що надається у IMPD, повинна відповідати критеріям, представленим у розділі 3 «Керівництва щодо вимог до документації з хімічної та фармацевтичної якості стосовно досліджуваних лікарських засобів у рамках клінічних випробувань» (ЕМА/CHMP/QWP/545525/2017) [25] та гармонізованої з ним настанови (СТ-Н МОЗУ 42-7.13:2024) [26].

У разі, коли проводиться тільки перепакування без зміни первинного пакування, таку інформацію слід включити до спрощеного IMPD додатково до вимог, що перераховані у розділі 3 (ЕМА/CHMP/QWP/545525/2017) [27] та гармонізованої з ним настанови (СТ-Н МОЗУ 42-7.13:2024) [28]:

інформацію, що задовольняє вимогу про забезпечення наявності у досліджуваного лікарського засобу відповідної ідентичності, якості та чистоти (наприклад, перехресне посилання на Коротку характеристику лікарського засобу для лікарського засобу, що продається на ринку ЄС); докладну інформацію про ділянку, на якій здійснюються операції перепакування/перемаркування.

4. Інформація про якість зареєстрованих модифікованих біологічних препаратів порівняння у межах клінічних випробувань

Інформація про модифікований зареєстрований досліджуваний лікарський засіб/препарат порівняння, що надана у IMPD, повинна відповідати вимогам, описаним у цій настанові.

У розділах, яких модифікація не стосується, можна посилалися на зареєстрований лікарський засіб.

5. Інформація про хімічну та фармацевтичну якість для плацебо-препарату у межах клінічних випробувань

Інформація про плацебо-препарат, що надаватиметься у IMPD, повинна відповідати вимогам, викладеним у розділі 6 «Керівництва щодо вимог до документації з хімічної та фармацевтичної якості стосовно досліджуваних лікарських засобів у межах клінічних випробувань» (ЕМА/CHMP/QWP/545525/2017) [27] та гармонізованої з ним настанови (СТ-Н МОЗУ 42-7.13:2024) [28].

6. Перелік аспектів, пов'язаних з досліджуваними та допоміжними (auxiliary) лікарськими засобами, щодо яких спонсор має внести суттєві модифікації до IMPD

Відповідно до Належної виробничої практики, файл, що містить специфікації на лікарський засіб (Product Specification File), слід вести для кожного ІМР/допоміжного лікарського засобу на відповідній ділянці та постійно поновлювати у міру розробки лікарського засобу, забезпечуючи відповідне відстеження попередніх версій. Відповідно до Регламенту про клінічні випробування (CTR), зміна даних про якість ІМР/допоміжних лікарських засобів може бути:

- суттєвою модифікацією (поправкою) (ст. 2.2.13);
- зміною щодо нагляду за клінічним випробуванням (ст. 81.9);
- несуттєвою модифікацією (зміни поза межами суттєвих модифікацій та зміни, які не стосуються нагляду за клінічним випробуванням).

Суттєва модифікація означає будь-яку зміну, яка, ймовірно, матиме суттєвий вплив на безпеку та права суб'єктів або на надійність і міцність даних, отриманих під час клінічного випробування.

Оцінка ІМРД повинна бути зосереджена на безпеці пацієнта. Таким чином, будь-яка модифікація, яка передбачає потенційний новий ризик, повинна розглядатися як суттєва модифікація. Особливо це може стосуватися змін профілю домішок, мікробного забруднення, вірусної безпеки або ризику зараження TSE або в деяких окремих випадках стабільності, коли можуть утворюватися продукти розпаду, що викликають занепокоєння.

Несуттєві модифікації, пов'язані з наглядом за клінічними випробуваннями (відповідно до статті 81.9 Регламенту (ЄС) про клінічні випробування), рекомендовано розглядати як оновлення конкретної інформації у базі даних ЄС (CTIS). У таких випадках, зазвичай, немає потреби застосовувати категорію «суттєва модифікація», якщо інформація використовується виключно для спостереження і не впливає на безпеку пацієнтів, дотримання їхніх прав та/або надійність даних.

Рекомендовано своєчасно оновлювати в базі даних ЄС інформацію щодо змін у клінічних випробуваннях, які не є суттєвими, з метою забезпечення належного контролю та нагляду. Такі зміни, як правило, не створюють додаткових ризиків для учасників випробувань і не потребують подання як заявка на суттєву модифікацію.

Для несуттєвих модифікацій документацію не слід подавати завчасно, але відповідну внутрішню та дослідницьку документацію, що підтверджує зміни, потрібно документувати в компанії та, якщо необхідно, на місці проведення випробування. Під час повного оновлення ІМРД або подання суттєвої модифікації несуттєві зміни доцільно включити до оновленої документації. Однак, подаючи модифіковане ІМРД, спонсор повинен чітко визначити, які зміни є суттєвими, а які ні.

Якщо модифікація набуває чинності з початком нового клінічного випробування (наприклад, зміна назви ІМР, новий виробничий процес), сповіщення буде подано разом із заявкою на нове випробування. Подання суттєвих модифікацій необхідно лише для внесення змін до поточних клінічних випробувань (тобто після часу затвердження).

У наступній таблиці наведено приклади змін у ІМР, що містять біологічно активні речовини, та їх класифікацію. Цей список не претендує на вичерпність. Спонсор повинен вирішувати в кожному конкретному випадку, як класифікувати зміну.

Зміни до IMPD	Суттєва модифікація	Ст. 81.9 Несуттєва модифікація	Несуттєва модифікація
Виробник активної субстанції (DS)	• Будь-які доповнення до розділу S.2.1/P.3.1 - Додавання або заміна виробника, виробничої ділянки або місця тестування QC (включаючи ділянки в іншому місці всередині компанії). • Видалення виробництва або місця тестування QC (з міркувань якості/безпеки або невідповідності GMP).		• Видалення виробництва або місця тестування QC (з причин, які не впливають на якість/безпеку IMP або відповідність GMP). • Зміна назви виробника.
Виробничий процес активної субстанції	Такі зміни, як: • нова лінія клітин експресії; • новий головний банк клітин; • впровадження робочого банку клітин, якщо він виготовлений із затвердженого МСВ; • зміна сировини біологічного походження; • зміни в тестах на вірусну безпеку, проведених на банках клітин або необроблених масових серіях; • зміна масштабу виробничого біореактора (вихідний процес); • зміни умов культивування клітин, які потенційно впливають на показники якості; • зміни в процесі очищення: додавання або видалення;		• Додавання або посилення ІРС, якщо не з причин безпеки. • Модифікація параметрів процесу (той самий процес, аналогічна сировина), якщо не продемонстровано впливу на якість продукту. • Повторна обробка, якщо належним чином описана та прийнята в ініціальній подачі. • Незначні зміни у виробничому процесі, які не вимагають дослідження порівняльності. • Зміни в контролі некритичної сировини.

	• додавання або посилення ІРС, якщо не з причин безпеки; • модифікація параметрів процесу (той самий процес, аналогічна сировина), якщо не продемонстровано впливу на якість продукту; • повторна обробка, якщо належним чином описана та прийнята під час ініціальної подачі; • незначні зміни у виробничому процесі, які не вимагають дослідження порівнянності; • зміни в контролі некритичної сировини на етапі очищення; • зміни в умовах процесу будь-яких етапів, які були ідентифіковані як такі, що сприяють видаленню/інактивації вірусу або які вимагають нових досліджень перевірки вірусу (дослідження очищення від вірусу); • будь-яка повторна обробка, не описана в ІМРД; • зміни, що призводять до появи нових домішок і пов'язаних із продуктом речовин.		
Специфікації (випуску і терміну придатності) активної субстанції	• Зміна у специфікації, якщо критерії прийнятності розширені або видалені.		• Посилення критеріїв прийнятності або додавання

	• Додавання специфікацій або критеріїв прийнятності з міркувань безпеки/якості.		критеріїв прийнятності без причин безпеки/якості. • Додавання, видалення або заміна параметра специфікації.
Аналітичні процедури для контролю активної субстанції	• Впровадження нового методу тестування. • Зміна на метод тестування, який впливає на поточні параметри ефективності методу.		• Удосконалення того самого аналітичного методу (наприклад, більша чутливість, прецизійність, точність): 1) критерії прийнятності подібні або жорсткіші; 2) покращений метод придатний для використання або валідований відповідно до стадії розробки та призводить до порівнянних або кращих результатів валідації. • Незначні зміни методу тестування, охоплені вже IMPD, які не впливають на поточні параметри ефективності методу. • Оновлення методу тестування відповідно до переглянутої монографії Ph. Eur., USP або JP.
Аналіз серій активної субстанції			• Додаткові дані про серію, виготовлені з використанням того ж процесу, що описаний у IMPD, якщо не вимагається інше.
Референтний стандарт (RS) або матеріал	• Запровадження нового референтного стандарту біологічно активної речовини.		• Новий RS для біологічної DS, якщо він був виготовлений відповідно до того самого виробничого процесу, що й

			поточний RS, і новий RS був кваліфікований відповідно до затвердженого протоколу кваліфікації. • Новий RS для хімічної сполуки за умови, що було встановлено еквівалентність попередньому RS.
Система контейнер/закупорювальний засіб для активної субстанції	• Зміна системи закриття контейнера, яка може вплинути на стабільність лікарської речовини (наприклад, контактний матеріал, співвідношення поверхня/об'єм).		• Зміна постачальника компонентів упаковки, якщо матеріал ідентичний та еквівалентної якості (наприклад, однакова компендіальна якість).
Стабільність активної субстанції	• Зміни затверджених умов зберігання. • Зміна узгодженого протоколу стабільності. • Будь-яке подовження терміну придатності поза узгодженим протоколом стабільності або без попереднього зобов'язання. • Зменшення терміну придатності через проблеми безпеки або якості.		• Додаткова проміжна точка часу стабільності, яка ще не охоплена (наприклад, додаткова точка вилучення на 42 місяці) без зміни умов екстраполяції, що призводить до відповідного проміжного подовження терміну придатності. • Зменшення терміну придатності, якщо не пов'язане з безпекою чи якістю або подовження терміну придатності, якщо: • кожне додаткове подовження терміну придатності не більше ніж подвоюється і не більш ніж на 12 місяців перевищує доступні дані в реальному часі

			та не перевищує тривалості, зазначеної в узгодженому протоколі стабільності; • розширення охоплено та відповідає затвердженому протоколу стабільності; • у поточних дослідженнях стабільності при призначеній температурі зберігання не було виявлено результатів OOS або значних тенденцій, які можуть призвести до результату OOS протягом затвердженого терміну придатності.
Склад досліджуваного лікарського засобу	• Зміна якісного та кількісного складу лікарської форми, у тому числі зміни концентрації діючої речовини та складу допоміжних речовин.		
Виробник досліджуваного лікарського засобу	• Додавання або заміна ділянок виробництва, пакування або тестування QC. • Видалення місця виробництва, упаковки або тестування (для якості/безпеки, невідповідність GMP). • Додавання або заміна місця сертифікації випуску серії (сертифікація QR).		• Видалення місця виробництва, упаковки чи тестування (без причин з якості/безпеки). • Зміна назви виробника. • Додавання або заміна місця імпорту, який не є місцем сертифікації QR, із дійсним статусом GMP.
Виробничий процес досліджуваного лікарського засобу	• Значні зміни у виробничому процесі та критичних засобах		• Зміни параметрів процесу (той самий процес), які не впливають на якість продукції.

	контролю процесу (наприклад, обмеження біонавантаження).		• Масштабування процесу наповнення, якщо це підтримується відповідними середовищами наповнення.
Специфікації (випуску і терміну придатності) досліджуваного лікарського засобу	• Зміна у специфікації, якщо критерії прийнятності розширюються або видаляються. • Додавання специфікацій або критеріїв прийнятності з питань безпеки/якості.		• Посилення критеріїв прийнятності без причин з безпеки/якості. • Додавання параметра специфікації без причин з безпеки/якості.
Аналітичні методи контролю досліджуваного лікарського засобу	• Запровадження нового методу тестування. • Зміна на метод тестування, який впливає на поточні параметри продуктивності методу.		• Покращення того самого аналітичного методу (наприклад, більша чутливість, прецизійність, точність): 1) критерії прийнятності подібні або жорсткіші; 2) покращений метод придатний для використання або валідований відповідно до стадії розробки та призводить до порівнянних або кращих результатів валідації. • Незначні зміни методу тестування, які вже охоплені IMPD, які не впливають на поточні параметри ефективності методу. • Оновлення методу тестування відповідно до переглянутої монографії Ph.Eur, USP або JP (ДФУ).

Аналіз серій досліджуваного лікарського засобу			Додаткові дані про серії, виготовлені з використанням того ж процесу, що описаний у IMPD, якщо не вимагається інше.
Система контейнер/закупорювальний засіб досліджуваного лікарського засобу	Зміни у первинному пакуванні.		- Зміни вторинної упаковки. - Зміна постачальника (видалення, заміна або додавання) компонентів первинної упаковки, якщо матеріал ідентичний, а специфікації принаймні еквівалентні.
Медичні вироби	Додавання, зміни або заміна медичного приладу (виробу) в IMPD, що потенційно впливає на якість, безпеку та/або ефективність.		Зміни або заміна медичного приладу (виробу) в IMPD, які не вважаються такими, що впливають на якість, безпеку та/або ефективність.
Стабільність досліджуваного лікарського засобу	- Зміни в узгодженому протоколі стабільності. - Зміни в затверджених рекомендаціях щодо стабільності під час використання. - Будь-яке подовження терміну придатності поза узгодженим протоколом стабільності або без попереднього зобов'язання. - Зменшення терміну придатності через проблеми безпеки або якості.		- Додаткова проміжна точка часу стабільності, яка ще не охоплена (наприклад, додаткова точка вилучення на 42 місяці) без зміни умов екстраполяції, що призводить до відповідного проміжного подовження терміну придатності. - Зменшення терміну придатності, якщо це не пов'язано з безпекою чи якістю. - Подовження терміну придатності, якщо:

			- кожне додаткове подовження терміну придатності не більше ніж подвоюється і не більш ніж на 12 місяців перевищує доступні дані в реальному часі та не перевищує тривалості, зазначеної в узгодженому протоколі стабільності; - розширення охоплено та відповідає затвердженому протоколу стабільності; - у поточних дослідженнях стабільності при призначеній температурі зберігання не було виявлено результатів OOS або значних тенденцій, які можуть призвести до результату OOS протягом затвердженого терміну придатності.
--	--	--	--

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК**(довідковий)****БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Закон України від 04 квітня 1996 року № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 (із змінами) «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України від 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 – Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Київ, МОЗ України, 2020.
4. ЕМА/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2, corr. «Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials, 2022» (Керівництво щодо вимог до документації з якості на біологічні/біотехнологічні досліджувані лікарські засоби у межах клінічних випробувань, 2022).
5. European Pharmacopoeia. 11th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, Strasbourg Cedex, France 2024 (Європейська фармакопея (Ph. Eur.) 11-е видання. Європейський директорат з якості ліків і охорони здоров'я – Рада Європи, Strasbourg Cedex, Франція 2024).
6. Державна Фармакопея України. Друге видання. Доповнення 7. 2024 рік.
7. 2010/C 82/01 Communication from the Commission – Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (СТ-1) (Докладне Керівництво щодо отримання дозволу від уповноваженого органу на проведення клінічного випробування лікарського засобу для використання людиною, повідомлення про суттєві зміни та оголошення про закінчення випробування (СТ-1)).
8. Regulation (EU) No 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 (Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського Парламенту та Ради від 16 квітня 2014 р. щодо клінічних випробувань лікарських засобів для людини, та, що відміняє Директиву 2001/20/ЄС).

9. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів».
10. ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів».
11. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2023.
12. ЕМЕА/CHMP/BWP/398498/05 «Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products, 2009» (Керівництво з оцінки вірусної безпеки біотехнологічних досліджуваних лікарських засобів, 2009).
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.1:2016 – Лікарські засоби. Оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського або тваринного походження (Q5A (R1))/ Т. Талаєва, О. Баула, В. Ширококов, та ін. – Київ, МОЗ України, 2016.
14. ЕМЕА/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 «Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products, 2017» (Керівництво із стратегій визначення та зменшення ризиків для клінічних випробувань досліджуваних лікарських засобів, що вперше проводяться за участю людини, 2017).
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.10:2022 – Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності / М. Бабенко, Є. Ткаченко, М. Головенко та ін. – Київ, МОЗ України, 2022.
16. The Rules Governing Medicinal Products in European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. – Том 4. – Правила ЄС з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії).
17. ЕМА/CHMP/ICH/809509/2016 (ICH Q11) «Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities)» (Розробка та виробництво лікарських речовин (хімічних речовин та біотехнологічних/біологічних речовин)).
18. CPMP/ICH/294/95 (ICH Q5D) «Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних продуктів: виявлення та характеристика клітинних субстратів, що використовуються для виробництва біотехнологічних/біологічних продуктів).
19. CPMP/ICH/138/95 (ICH Q5C) «Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products» (Якість біотехнологічних

продуктів: випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів).

20. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013 – Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів / М. Нестерчук, Г. Бутенко, Н. Головенко та ін. – Київ, МОЗ України, 2013.
21. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Q1A (R2)) «Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003» (Керівні вказівки щодо випробувань стабільності нових лікарських речовин та препаратів, 2003).
22. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004 – Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності / М. Ляпунов, О. Безугла, О.Гризодуб та ін. – Київ, МОЗ України, 2004.
23. ЕМА/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012 Rev. 1, corr. «Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, 2016» (Керівництво з валідації процесів для готових лікарських засобів – інформація та дані, що слід надавати в межах регуляторного подання, 2016).
24. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 – Лікарські засоби. Валідація процесів/ О. Безугла, Ю. Підпружников, О. Ляпунов та ін. – Київ, МОЗ України, 2016.
25. ЕМА/410/01 Rev. 3 «Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products, 2011» (Керівні вказівки щодо мінімізації ризику передачі агентам губчастої енцефалопатії при застосуванні лікарських засобів для людини та тварин).
26. ЕМА/CPMP/BWP/706271/2010 «Guideline on plasma-derived medicinal products» (Керівництво з лікарських засобів, виготовлених з плазми, 2011).
27. ЕМА/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2 «Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials» (Керівництво щодо вимог до документації з хімічної та фармацевтичної якості стосовно досліджуваних лікарських засобів у рамках клінічних випробувань).
28. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.13:2024 – Лікарські засоби. Вимоги до документації з хімічної та фармацевтичної якості лікарських засобів у межах клінічних випробувань / М. Бабенко, М. Лобас, Т. Герасимчук та ін. – Київ, МОЗ України, 2024.