



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



PerLek

Сопоставимость показателей качества биотехнологических (биологических) препаратов при внесении изменений в производственный процесс по процедуре ЕАЭС: типичные ошибки в определении объема подтверждающей информации

Алпатова Н.А., главный эксперт
ИЦ МИБП ФГБУ «НЦЭСМП»
26 апреля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Биотехнологические (биологические) лекарственные препараты, действующие вещества, которых получены с помощью рекомбинантных и нерекомбинантных систем экспрессии или выделены из тканей и биологических жидкостей, относятся к высокотехнологическим препаратам белковой природы, производимым с помощью многоэтапного биотехнологического процесса



Безопасность и эффективность лекарственных препаратов гарантируется воспроизводимостью их качества от серии к серии.

Это достигается:

- разработкой технологического процесса, учитывающего все факторы риска;
- установлением контрольных точек, обеспечивающих эффективный контроль производственного процесса;
- разработкой методов контроля качества, позволяющих наиболее полно оценить воспроизводимость качества лекарственного препарата.

Соблюдение регламентированных условий производства препаратов и использование адекватных аналитических методик при выполнении контрольных испытаний гарантируют стабильность производства препарата надлежащего качества



На разных этапах жизненного цикла препарата возникает необходимость **внесения изменений в процесс производства** активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата **с целью:**

- **совершенствования** технологического процесса;
- **масштабирования** производства;
- **повышения стабильности** продукта;
- **при изменении регуляторных требований** к продукту и процессу.

Под изменениями, вносимыми в процесс производства, подразумеваются изменения:

- **этапов производственного процесса,**
- **производственных мощностей (помещений),**
- **оборудования,**

которые могут оказать влияние на качество получения действующего вещества или готовой лекарственной формы препарата



При внесении изменений в процесс производства должны быть проведены исследования сопоставимости продуктов, полученных до и после внесения изменений.

Следует:

- оценить соответствующие показатели качества продукта;
- подтвердить, что вносимые изменения не оказывают негативного влияния на качество, безопасность и эффективность.

Необходимо предоставить подтверждение того, что продукты, изготовленные до и после изменения процесса производства, **сопоставимы**, т.е. свойства продукта, полученного после внесения изменений, по основным показателям качества, безопасности и эффективности **не отличаются** от исходного продукта

• Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)

• Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 89)



Основные принципы оценки сопоставимости при внесении изменений в процесс производства биотехнологических лекарственных средств



Цель исследований сопоставимости - выявление любого неблагоприятного воздействия изменений, внесенных в процесс производства, на качество, безопасность и эффективность лекарственного препарата.

Исследования сопоставимости включают:

- сравнение **условий и процессов производства до и после внесения изменений;**
- **сравнение продуктов, полученных до и после внесения изменений;**
- **оценку влияния выявленных различий по показателям качества, обусловленных изменением процесса, на показатели качества, безопасности и эффективности.**

Заключение о сопоставимости должно основываться на результатах **ее исследования**, которые позволяют экстраполировать сведения по качеству, безопасности и эффективности продукта, произведенного в соответствии с утвержденным процессом, на продукт, который изготовлен после внесения изменений в данный процесс.



Внесение изменений в процесс производства может происходить на этапах разработки препарата или после его регистрации, что и определяет объем исследований по подтверждению сопоставимости.

Объем исследований зависит от следующих факторов:

- **стадия производства**, на которой внесены изменения;
- **потенциальное влияние внесенных изменений на чистоту, физико-химические и биологические свойства** продукта;
- **доступность аналитических методик**, позволяющих **обнаружить потенциальные изменения** характеристик продукта;
- **зависимость между показателями качества, безопасностью и эффективностью** продукта исходя из результатов его доклинического и клинического изучения.

Вопрос о сопоставимости лекарственного препарата должен рассматриваться и при внесении изменений в процесс производства активной фармацевтической субстанции.



При подтверждении сопоставимости необходимо оценить:

- результаты изучения **физико-химических и биологических свойств** продукта, полученных при установлении характеристик и оценке показателей качества;
- **результаты анализа проб**, взятых на соответствующих **стадиях производства** (промежуточный продукт, фармацевтическая субстанция, лекарственный препарат);
- **данные по стабильности** при **сравнительном** изучении в условиях **ускоренного и стрессового хранения** с целью выявления возможных отличий в путях **деградации** продукта;
- **данные по характеристике и показателям качества серий**, использованных для **подтверждения постоянства** процесса производства;
- ретроспективные данные, позволяющие охарактеризовать **потенциальный дрейф** показателей качества с точки зрения **безопасности и эффективности** после внесения единичного изменения либо серии изменений в процесс производства.



При внесении изменений в процесс производства, влияющих на показатели качества, как правило, требуется **повторное изучение характеристики продукта**, которое включает в себя оценку:

- физико-химических свойств,
- биологической активности,
- иммунохимических свойств (если применимо),
- чистоты, примесей, контаминантов,
- количественного содержания.

При выявлении **изменения характеристики продукта** по сравнению с продуктом, который применялся при доклинических и клинических исследованиях, **должна быть оценена значимость этих изменений.**



Набор методов при изучении сопоставимости должен быть оптимизирован по отношению к продукту с целью **обеспечения максимальной возможности выявления значимых различий в показателях качества, являющихся следствием вносимых изменений** в процесс производства.

- Для оценки **физико-химических, иммунохимических свойств и биологической активности** целесообразно использовать **несколько аналитических методов/методик, основанных на разных физико-химических или биологических принципах.**
- При выявлении различий в профиле чистоты и примесей должны быть проведены исследования по определению их влияния на **безопасность и эффективность** продукта, полученного после изменения процесса производства (исследования проводятся на образцах не менее 5 серий).
- Если изменение процесса привело к появлению **новых примесей**, необходимо их **идентифицировать и охарактеризовать.**



Для оценки влияния вносимых изменений необходимо провести **анализ всех потенциальных последствий для продукта** и установить **критерии определения сопоставимости** измененного продукта.

Критерии устанавливаются для сравнения следующих сведений о продукте, полученном до и после внесения изменений:

- характеристики продукта,
- показатели качества по результатам контроля качества серий,
- результаты анализа в контрольных точках процесса производства,
- материалы по валидации процесса производства,
- результаты изучения стабильности продукта (если применимо).

Результаты сравнительной оценки **показателей качества** позволяют получить объективную **оценку сопоставимости** продуктов, полученных до и после внесения изменений в производственный процесс.



Определение сопоставимости основывается на результатах аналитических и биологических испытаний, в некоторых случаях на данных доклинических и клинических исследований.

Сопоставимость может быть установлена по результатам сравнительной оценки физико-химических, биохимических и биологических свойств.

При подтверждении сопоставимости на основании результатов аналитических исследований проведение доклинических и клинических исследований с продуктом, полученным после внесения изменений, как правило, не требуется.

Если выявлены различия в показателях качества продукта до и после внесения изменений, а зависимость безопасности и эффективности от показателей качества не установлена

или

выявленные различия в характеристике или показателях качества не исключают возможность их неблагоприятного воздействия на безопасность и эффективность продукта

необходимо проведение доклинических и (или) клинических исследований.



Следует подтвердить, что после изменения процесса производства спецификации продолжают обеспечивать контроль качества продукта.

При оценке качества и выпуске серий продукта следует использовать валидированные методы/методики: фармакопейные методы должны быть охарактеризованы по прецизионности и правильности, для измененных или новых методик должна быть проведена валидация и установлены все необходимые характеристики.

При оценке как аналитических методик, так и критериев приемлемости для продукта, произведенного после внесения изменений, необходимо учитывать влияние вносимых изменений на валидированный процесс производства, результаты исследований по установлению характеристик, данные анализа серий, данные по стабильности, опыт доклинического и клинического изучения препарата.



При анализе процесса производства для **оценки сопоставимости** необходимо учитывать:

- **критичность стадии производственного процесса и предлагаемого изменения,**
- **место изменения в процессе и потенциальное влияние изменения на остальные стадии процесса,**
- **характер и степень вносимого изменения,**
- **критические контрольные точки процесса производства,**
- **адекватность внутрипроизводственного контроля.**

Следует подтвердить, что:

- применяемые методы контроля, включая новые, позволяют обеспечивать выпуск сопоставимого продукта;
- внутрипроизводственный контроль (ключевые контрольные точки и внутрипроизводственные испытания) обеспечивает надлежащий контроль измененного процесса и поддерживает качество продукта.

Измененные этапы процесса (или процесс, если изменения затрагивают несколько стадий) должны быть валидированы.



При сравнении процесса до и после внесения изменений следует показать, что **измененный процесс может обеспечивать удаление примесей, включая те, которые появились в результате изменения процесса.**

При внесении изменений в процесс производства **зарегистрированных лекарственных препаратов:**

- **требуется сравнение с данными о результатах испытаний серий промышленного масштаба;**
- **должно быть проанализировано достаточное число серий, произведенных после внесения изменений в процесс, с целью подтверждения постоянства производства.**

Для обоснования анализа изменений следует предоставить их описание, в котором резюмируется процесс производства до и после изменений и четко обозначены изменения процесса и контроля в параллельном формате.



На **стабильность продукта** может оказать влияние даже **незначительное изменение** производственного процесса.

Любые изменения, которые могут привести к изменению **структуры белка, показателей чистоты, а также профиля примесей**, должны быть оценены в отношении их влияния на стабильность.

Изучение стабильности позволяет выявить вещества, которые не определялись при установлении характеристики продукта.

Исследования стабильности продукта, на который потенциально могли повлиять изменения производственного процесса, должны проводиться в реальном времени.

В **ускоренных и стрессовых условиях** изучение стабильности проводится для определения возможной **деградации белкового продукта** и обеспечивает возможность прямого сравнения свойств продуктов, полученных до и после внесения изменений.



При разработке препарата возможно внесение разнообразных изменений в производственный процесс, которые могут повлиять на качество лекарственного препарата, его безопасность и эффективность.

На этапах разработки исследования сопоставимости выполняются для подтверждения, что доклинические и клинические данные, полученные при изучении продукта до внесения изменения, применимы к продукту, полученному после изменения процесса - это необходимо для обоснования дальнейшей разработки и регистрации продукта.

Должна наблюдаться прослеживаемость серий, используемых при проведении валидации и оценке сопоставимости при внесении изменений на этапах разработки продукта.

Если изменения процесса вводятся на поздних этапах разработки и не планируется проведение дополнительных клинических исследований, изучение сопоставимости должно быть таким же всесторонним и полным, как для регистрации препарата.



Внесение изменений в регистрационное досье в соответствии с Приложением 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств по процедуре ЕАЭС



Основные принципы оценки сопоставимости показателей качества биотехнологических (биологических) препаратов при внесении изменений в производственный процесс изложены в *Правилах проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза**, которые разработаны на основе актов, входящих в право ЕАЭС, и международных рекомендаций.

Порядок внесения изменений в регистрационное досье лекарственных препаратов, зарегистрированных в ЕАЭС в соответствии с *Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения***, изложены в **Приложении 19**.

Изменения классифицируются в соответствии с **Дополнением V Приложения 19** на изменения, обусловленные: административными изменениями; **изменениями качества**; изменениями безопасности, эффективности и фармаконадзора; определенными изменениями мастер-файлов плазмы (МФП) и мастер-файлов вакцинного антигена (МФВА).

Требования к обоснованию изменений, которые классифицируются как изменения процесса производства активной фармацевтической субстанции (АФС) и лекарственного препарата (ЛП), изложены в разделе **«Б. Изменения качества»**, подразделах **«Б.I.a) Производство АФС»** и **«Б.II.a) Производство ЛП»**.

*Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 78)

**Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 89)



В соответствии с классификацией изменений, приведенной в Приложении 19 (Дополнение II) **Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств**

в рамках ЕАЭС,

г) изменения, заключающиеся в **значительных изменениях** процесса производства, состава, спецификаций (нормативного документа по качеству) или профиля примесей активной фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, которые могут значимым образом повлиять на качество, безопасность или эффективность лекарственного препарата

д) изменения, заключающиеся в **модификациях** процесса производства или производственных площадок активной фармацевтической субстанции биологического лекарственного препарата

относятся к значимым изменениям II типа

(изменения, которые могут оказать значительное влияние на качество, безопасность или эффективность зарегистрированного лекарственного препарата)



Б. Изменения качества

Б.1. Производство активной фармацевтической субстанции (АФС)

Б.1.а) Производство

Б.1.а.2. Изменения процесса производства АФС

в) изменение затрагивает биологическую (иммунологическую) субстанцию или другое вещество при производстве биологического лекарственного препарата, которое может оказать существенное влияние на его качество, безопасность или эффективность

Необходимые документы и данные

1. Материалы по сравнению текущего и измененного процессов производства.
2. Данные анализа не менее 2-х опытно-промышленных серий (в формате сравнительной таблицы), произведенных с помощью одобренного и предлагаемого процессов производства.
3. Копии утвержденных спецификаций АФС.
4. Данные по изучению стабильности (не менее 3-х серий).



Б. Изменения качества

Б.1. Производство активной фармацевтической субстанции (АФС)

Б.1.а) Производство

Б.1.а.3. Изменение размера серии
(включая диапазоны размера серии) АФС
или промежуточного продукта, используемого
в процессе производства АФС

в) **изменение требует анализа сопоставимости
биологической (иммунологической) АФС**

Необходимые документы и данные

1. Данные анализа одной промышленной серии АФС (в формате сравнительной таблицы), произведенной в утвержденном и предлагаемом размере (по запросу еще 2-х серий).
2. Копии одобренных спецификаций АФС.
3. Изученные серии имеют предлагаемый размер серии.
4. **Материалы по подтверждению сопоставимости.**



Любые изменения, вносимые в процесс производства, должны быть описаны и обоснованы в материалах по разработке процесса производства субстанции.

Следует предоставить материалы и данные, **подтверждающие сопоставимость:**

- **описание** производственного процесса после внесения изменений с указанием критических стадий и промежуточных продуктов;
- **материалы по сравнению** утвержденного и измененного процессов производства;
- **материалы по валидации процесса** после внесения изменений (при получении не менее 3-х полномасштабных серий);
- **результаты анализа 3-х** опытно-промышленных/промышленных **серий** (в формате сравнительной таблицы), произведенных с помощью утвержденного и измененного процессов;
- **сертификаты качества** валидационных серий АФС;
- **результаты сравнительного изучения** физико-химических и биологических свойств АФС, произведенной до и после внесения изменений, свидетельствующие о сопоставимости структурных, физико-химических и функциональных характеристик;
- **данные изучения стабильности** не менее 3-х серий АФС, произведенных после внесения изменений, при хранении в **условиях долгосрочного хранения**;
- **данные сравнительных исследований стабильности** АФС, произведенной до и после внесения изменений, при хранении в **условиях «ускоренного старения» и «стресс-условиях»** для изучения скорости и профиля деградации исследуемых продуктов, подтверждающих их сопоставимость.



Б. Изменения качества

Б.И Лекарственный препарат (ЛП)

Б.И.б) Производство ЛП

Б.И.б.1. Замена или добавление новой производственной площадки для части или всех процессов производства ЛП

в) площадка, на которой осуществляются производственные операции для биологических (иммунологических) ЛП или лекарственных форм, произведенных с помощью сложных производственных процессов

Необходимые документы и данные

1. Подтверждение того, что предлагаемая площадка лицензирована.
2. Данные о валидационных сериях (≥ 3).
3. Данные по валидации процесса производства на новой площадке.
4. Данные анализа одной промышленной и двух опытно-промышленных серий (или две промышленные серии) и сравнительные данные с тремя сериями, произведенными на утвержденной площадке.
5. Копии утвержденных спецификаций.
6. Результаты изучения стабильности 3-х серий препарата, произведенных на новой площадке.



Б. Изменения качества

Б.И Лекарственный препарат (ЛП)

Б.И.б) Производство ЛП

Б.И.б.3. Изменение процесса производства ЛП, включая промежуточный продукт, используемый в производстве ЛП

в) лекарственный препарат является биологическим (иммунологическим), и изменение требует

оценки сопоставимости

Необходимые документы и данные

1. Данные о валидационных сериях (≥ 3).
2. Данные по валидации процесса производства после внесения изменений.
3. Данные анализа серий (сравнительную таблицу) по одной серии, произведенной с помощью одобренного и предлагаемого процесса (по запросу - данные по двум промышленным сериям).
4. Копии утвержденных спецификаций.
5. Декларация об исследовании стабильности (в соответствии с документами Союза) и наличии результатов 3-месячного изучения стабильности по меньшей мере на одной опытно-промышленной или промышленной серии.
6. **Материалы по подтверждению сопоставимости.**



Б. Изменения качества
Б.И Лекарственный препарат (ЛП)
Б.И.б) Производство ЛП

Необходимые документы и данные

Б.И.б.4. Изменение размера серии ЛП

в) изменение требует **анализа сопоставимости** биологического (иммунологического) ЛП

1. Данные о валидационных сериях (≥ 3).
2. Данные по валидации процесса.
3. Данные анализа (в сравнительном формате) по одной промышленной серии, произведенных в зарегистрированном и предлагаемом размерах (по запросу – еще 2-х промышленных серий).
4. Копии утвержденных **спецификаций**.
5. Результаты исследований **стабильности** (в соответствии с документами Союза), по меньшей мере на одной опытной или промышленной серии, в течение не менее 3-х месяцев.
6. **Материалы по подтверждению сопоставимости.**



- Любые изменения процесса производства ЛП должны быть описаны и обоснованы в материалах по разработке процесса производства, требуется:**
- **описание производственного процесса** после внесения изменений с указанием контрольных точек, оцениваемых параметров и используемых методов контроля;
 - **данные по сравнительной характеристике** этапов процесса и критических параметров процесса;
 - **материалы по валидации процесса** после внесения изменений при получении не менее 3-х промышленных серий ЛП;
 - **сертификаты качества валидационных серий ЛП;**
 - **результаты посерийного контроля ЛП,** произведенного после внесения изменений;
 - **результаты сравнительного изучения физико-химических и биологических свойств ЛП,** подтверждающие сопоставимость качества ЛП, произведенного после внесения изменений;
 - **данные исследования стабильности** не менее 3-х серий ЛП, произведенных после внесения изменений, при хранении в условиях долгосрочного хранения;
 - **данные сравнительных исследований стабильности ЛП,** произведенного до и после внесения изменений, при хранении в условиях «ускоренного старения» и «стресс-условиях».



При внесении изменений в процесс производства активной фармацевтической субстанции и/или лекарственного препарата в соответствующие разделы регистрационного досье на лекарственный препарат

Заявителем должны быть включены все необходимые документы в соответствии с требованиями Дополнения V Приложения 19 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, обосновывающие внесение заявленных изменений.



Типичные ошибки в определении объема подтверждающей информации для оценки сопоставимости при внесении изменений в производственный процесс



При внесении изменений в регистрационное досье в случае изменения процесса производства АФС или ЛП:

- Отсутствует информация о разработке производства АФС или ЛП, обосновывающая внесение изменений в производственный процесс с детальным описанием вносимых изменений;
- Отсутствуют сведения о сопоставимости процессов производства и применяемого оборудования;
- В недостаточном объеме представлены сведения о процессе после внесения изменений (отсутствуют материалы по валидации процесса, результаты посерийного контроля серий, произведенных после внесения изменений);
- Не соблюдается прослеживаемость изучения валидационных, опытно-промышленных серий АФС или ЛП, используемых в исследованиях по оценке сопоставимости при внесении изменений в технологический процесс на этапах разработки ЛП;
- Отсутствуют сведения о сериях продукта, используемых в исследованиях по оценке сопоставимости;
- В недостаточном объеме представлены сведения, свидетельствующие о подтверждении сопоставимости продуктов, полученных до и после внесения изменений в процесс производства.



При внесении изменений в регистрационное досье в случае **изменения процесса производства АФС (введение новой производственной площадки)**

- Отсутствуют данные, подтверждающие:
 - неизменность применяемых банков клеток-продуцентов;
 - идентичность материалов, применяемых для процессов, связанных с получением рекомбинантного белка и его очистки;
 - сопоставимость оборудования, используемого для фильтрации промежуточных продуктов и АФС;
 - сопоставимость профилей примесей субстанции, полученной на утвержденной и вновь вводимой производственных площадках;
 - сопоставимость профилей стабильности субстанции и лекарственного препарата, полученного из субстанции, произведенной на утвержденной и новой производственных площадках.
- В недостаточном объеме предоставлены сведения о стабильности серий АФС, произведенных на новой производственной площадке (недостаточное количество серий, малый срок наблюдения, отсутствие сведений о проведении исследований в условиях «ускоренного старения» / «стрессовых условиях»).



При внесении изменений в регистрационное досье в случае **изменения процесса производства ЛП (введение новой площадки по производству ЛП):**

- Отсутствуют / представлены в недостаточном объеме данные, подтверждающие:
 - сопоставимость процессов производства и контроля качества ЛП;
 - сопоставимость применяемого оборудования;
 - неизменность компонентов буферных растворов, используемых при формулировании;
 - сопоставимость качества серий ЛП, произведенных на двух площадках;
 - сопоставимость профилей стабильности и деградации образцов ЛП, произведенных на утвержденной и новой площадках.
- В недостаточном объеме предоставлены сведения о стабильности серий ЛП, произведенных на новой площадке.
- При изменении размера серий ЛП представляются документы на серии, объем которых не соответствует валидационным сериям.
- Отсутствуют данные по подтверждению сопоставимости качества серий ЛП, произведенного с использованием АФС, изготовленной на новой площадке.



Исследования сопоставимости являются обязательными при внесении изменений в процесс производства биотехнологических лекарственных препаратов и их проведение в соответствии с принципами, отражающими международные требования, а также предоставление сведений о подтверждении сопоставимости в полном объеме будет способствовать согласованности в оценке производителем и регуляторным органом качества, безопасности и эффективности биотехнологических лекарственных препаратов, полученных после внесения изменений в производственный процесс



1. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78).
2. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 89).
3. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77).
4. Руководство по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств (Решение Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. № 113).
5. Фармакопея Евразийского экономического союза (Решение Коллегии ЕЭК от 11 августа 2020 г. № 100).
6. Требования к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций (Решение Коллегии ЕЭК от 10.05.2018 № 69 (ред. от 30.06.2020)).
7. Рекомендация Коллегии ЕЭК от 26 сентября 2017 г. № 19 «О руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения».
8. Рекомендация Коллегии ЕЭК от 8 июня 2021 г. № 11 «О руководстве по трансферу технологий и (или) аналитических методик при производстве лекарственных средств».
9. ГФ РФ XIV издания.



10. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 814. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 987; <https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-dna-annex-4-trs-no-987>, accessed 21 May 2022)
11. Pharmaceutical development. Q8(R2). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version dated August 2009. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2009 (https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf, accessed 30 May 2022)
12. Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). Q11. Current Step 4 version dated 1 May 2012. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2012 (https://database.ich.org/sites/default/files/Q11_Guideline.pdf, accessed 30 May 2022)



13. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Q5E. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Current Step 4 version dated 18 November 2004. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2004 (<https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>, accessed 22 May 2022)
14. WHO good manufacturing practices for biological products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-sixth report. Geneva: World Health Organization; 2016: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 999; <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-999-WHO-gmp-for-biological-products>, accessed 21 May 2022)
15. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2018: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 1011; <https://www.who.int/publications/m/item/approved-biotherapeutics-a3-trs-no-1011>, accessed 21 May 2022)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**