

Алпатова Н.А., Вдовиченко М.В., Авдеева Ж.И., Алпатова А.А.

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

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Биотехнологические (биологические) лекарственные препараты (БЛП) относятся к высокотехнологическим препаратам белковой природы с многоэтапным процессом производства. Соблюдение регламентированных производственных условий и использование адекватных аналитических методик для контрольных испытаний гарантируют стабильность производства препарата надлежащего качества [1, 2]. Изменения в процесс производства как активной фармацевтической субстанции (АФС), так и готовой лекарственной формы вносятся с целью совершенствования процесса, увеличения объемов производства, улучшения стабильности продукта и т.д.

Цель работы – анализ данных, включаемых заявителем в регистрационные досье БЛП при внесении изменений в процесс производства, оценка полноты представляемых сведений для подтверждения сопоставимости продуктов и соответствия исследований и результатов принципам оценки сопоставимости.

При изменении производственного процесса необходимо изучить сопоставимость продуктов, полученных до и после внесения изменений, чтобы выявить их влияние на качество, безопасность и эффективность БЛП. Изучение сопоставимости включает сравнение процессов производства и продуктов, полученных до и после внесения изменений, а также оценку влияния различий в характеристиках БЛП, обусловленных изменением процесса, на показатели качества, безопасности и эффективности. Для оценки сопоставимости продуктов необходимы следующие процедуры: сравнительная оценка результатов внутрипроизводственного контроля, валидации процесса, контроля качества серий, изучения характеристик, оценки стабильности и сравнение полученных данных с установленными критериями приемлемости. Используемые аналитические методы должны быть оптимизированы по отношению к продукту для выявления значимых различий в тех показателях качества, которые изменяются вследствие изменений в процессе производства. Для оценки физико-химических свойств и биологической активности целесообразно использовать несколько методов, основанных на разных принципах [2, 3].

Подтверждение сопоставимости возможно по результатам сравнительной оценки физико-химических, биохимических и биологических свойств продуктов, полученных до и после изменения процесса. Если различия в показателях качества продуктов выявлены, а зависимость безопасности и эффективности БЛП от показателей качества не установлена или выявленные различия в характеристике или показателях качества не исключают возможность их неблагоприятного воздействия на безопасность и эффективность препарата, необходимо проведение доклинических и (или) клинических исследований [3, 4]. Заключение о сопоставимости основывается на результатах ее исследования, которые позволяют экстраполировать сведения по качеству, безопасности и эффективности продукта, произведенного в соответствии с утвержденным процессом, на продукт, произведенный после внесения изменений в данный процесс.

Необходимо отметить, что изучение стабильности позволяет выявить вещества, не определяемые при установлении характеристики продукта. Ускоренные и стрессовые исследования проводятся для сравнения свойств продуктов, полученных до и после внесения изменений, а также для оценки путей деградации белкового продукта.

При внесении трансформаций в процесс производства АФС и (или) БЛП соответствующие разделы регистрационного досье следует дополнить – внести информацию об этих преобразованиях: описание измененного процесса с указанием критических стадий и промежуточных продуктов; данные по сравнению процессов; материалы по валидации измененного процесса; результаты анализа и сертификаты качества трех серий, произведенных с помощью двух процессов; результаты сравнительного изучения физико-химических и биологических свойств продуктов, свидетельствующие о сопоставимости структурных, физико-химических и функциональных характеристик; данные по стабильности не менее трех серий продукта, произведенных после внесения изменений; результаты сравнительных ускоренных и стрессовых исследований стабильности для изучения профиля деградации продуктов, подтверждающих их сопоставимость.

Анализ типичных ошибок в определении объема подтверждающей информации для оценки сопоставимости при внесении изменений в производственный процесс позволяет выделить следующие недостатки:

– отсутствует информация о разработке производства, обосновывающая внесение изменений с их детальным описанием, а также данные о сопоставимости процессов производства и применяемого оборудования; недостаточен объем сведений о процессе производства после внесения изменений (отсутствуют материалы по валидации, результаты посерийного контроля); отсутствуют сведения о сериях продукта, используемых при оценке сопоставимости;

– при введении новой площадки по производству АФС отсутствуют данные, подтверждающие неизменность банков клеток-продуцентов; идентичность материалов, используемых при получении рекомбинантного белка и его очистке; сопоставимость профилей примесей субстанции, полученной на утвержденной и новой площадках; сопоставимость профилей стабильности АФС и БЛП, полученного из субстанции, произведенной на двух площадках; отсутствуют в полном объеме данные по стабильности АФС с новой площадки (недостаточное число серий, малый срок наблюдения, нет данных об ускоренных и стрессовых исследованиях);

– при введении новой площадки по производству БЛП в недостаточном объеме представлены данные, подтверждающие сопоставимость процессов производства и контроля качества препарата; сопоставимость качества серий, профилей стабильности и деградации БЛП с двух площадок, о стабильности серий БЛП с новой площадки. При изменении размера серий препарата представляются документы на серии, объем которых не соответствует валидационным сериям.

Выполнение исследований по изучению сопоставимости в соответствии с международными требованиями должно способствовать согласованности в оценке производителем и регуляторным органом показателей качества, безопасности и эффективности БЛП, полученных после внесения изменений в производственный процесс.

Список источников

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/456026116>

2. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.09.2017 № 19 «О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения». <https://docs.cntd.ru/document/456095627>

3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изменениями на 23.09.2022). <https://docs.cntd.ru/document/456026097#7DC0K7>

4. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (Q5E). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2004. <https://pharmadvisor.ru/document/tr3526/> (In Russ.).