

**Учебное руководство по  
лицензированию, оформлению  
разрешений на выпуск серии  
препарата и обеспечению  
доступности лабораторных  
исследований**



**ДЕПАРТАМЕНТ ВАКЦИН И  
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**



*Всемирная организация здравоохранения  
Женева  
2001 г.*

**Департамент вакцин и биологических препаратов выражает  
благодарность донорам, чья бескорыстная финансовая помощь  
способствовала публикации этого документа.**

*Документ составлен Gillian Chaloner-Larsson, Ph.D.  
GCL Bioconsult, Оттава (Канада)  
в сотрудничестве с Учебными центрами ВОЗ Глобальной сети подготовки специалистов  
при участии следующих учреждений:  
Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Sante (Франция),  
Бюро биологических и радиофармацевтических препаратов,  
Программа терапевтических средств (Канада),  
Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos,  
Международная программа подготовки кадров по детским вакцинам (Куба),  
Массачусетские лаборатории по биологическим исследованиям, Бостон (США),  
Администрация по контролю за продукцией медицинского назначения (Австралия)*

Этот документ был подготовлен  
Бригадой специалистов по обеспечению доступности технологий  
Департамента вакцин и биологических препаратов для использования в рамках  
Глобальной сети подготовки специалистов

*Код для размещения заказов: WHO/V&B/01.16  
Отпечатано в мае 2001 г.*

**Этот документ имеется в сети Интернет по адресу:  
[www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)**

**Экземпляры документа можно заказать через:**  
World Health Organization  
Department of Vaccines and Biologicals  
CH-1211 Geneva 27, Switzerland  
• Факс: +41 22 791 4227 • Эл. почта: [vaccines@who.int](mailto:vaccines@who.int) •

© Всемирная организация здравоохранения, 2001 г.

Этот документ не является официальной публикацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), но Организация оставляет за собой все права, связанные с настоящим документом. Тем не менее, документ можно свободно рецензировать, реферировать, воспроизводить и переводить, как частично, так и полностью, но не для продажи или иного его использования в коммерческих целях.

Всю ответственность за любые взгляды, выраженные конкретными авторами в данном документе, несут сами авторы.

# Содержание

<i>Глоссарий</i> .....	
<b>Введение</b> .....	
<b>Модуль 1: Система стандартизации и контроля вакцин</b> .....	
Введение .....	
Индикаторы: система стандартизации и контроля вакцин .....	
1. Установленный законом порядок создания системы стандартизации и контроля вакцин и принципы правоприменения (все страны) .....	
2. Определение критериев при наличии других официально признанных контрольных органов (все страны) .....	
3. Система отзыва препаратов (все страны) .....	
4. Механизм, подтверждающий факт уничтожения различных серий препарата и система документального оформления предпринятых мер (все страны) .....	
5. Соответствующий уровень компетентности персонала (все страны) .....	
6. План институционального развития (все страны) .....	
<b>Модуль 2: Лицензирование</b> .....	
Введение .....	
Индикаторы: процесс лицензирования .....	
1. Проведение оценки как производственной базы, так и препаратов в связи с лицензированием (все страны) .....	
2. Методические рекомендации по предоставлению необходимой производственно-технической документации (все страны) .....	
3. Методические рекомендации по оценке соответствия правилам GMP (все страны) .....	
4. Установленный порядок рассмотрения заявок на выдачу лицензий (все страны) .....	
5. Критерии отступления от общепринятого процесса рассмотрения заявок (все страны) .....	
6. Методические рекомендации по пересмотру лицензий (все страны) .....	
7. Критерии определения персонального состава и использования комитетов экспертов (все страны) .....	
8. Перечень лицензированных препаратов и фирм-изготовителей (все страны) .....	
<b>Модуль 3: Разрешение на выпуск серии препарата</b> .....	
Введение .....	
Индикаторы: разрешение на выпуск серии препарата .....	

1. Как минимум на основании данных анализа протокола (обязательное наличие сводного протокола сопровождения серии препарата в комплекте технической документации на закупку) и аттестационного свидетельства на выпуск серии препарата, выданного НКО страны происхождения (все страны) .....
2. Установленный порядок и критерии выдачи разрешения на выпуск серии препарата (контрольный перечень, выборочный контроль, формализованное руководство) (все страны) .....
3. Обеспечение доступа к досье на препарат и к национальной контрольной лаборатории для отслеживания важнейших моментов при выпуске серии препарата, а также к отчетам о результатах приемочного контроля и поступившим жалобам, если возникли какие-то проблемы (все страны) ..
4. Ведение рабочей документации по данным выпуска серии препарата в целях анализа стабильности параметров качества, а также организация непрерывного обзора и научного диалога с фирмами-изготовителями по вопросам, касающимся показателей контроля качества (все страны) .....
5. Формализованные критерии для освобождения от процедуры оформления разрешения на выпуск серии препарата (все страны) .....

**Модуль 4: Проведение оценки испытательной лаборатории/ обеспечение доступности лабораторных исследований .....**

- Введение .....
- Индикаторы: проведение оценки испытательной лаборатории/обеспечение доступности лабораторных исследований .....
1. Долгосрочные обязательства со стороны руководства по внедрению системы обеспечения качества лабораторных исследований (все страны) .....
  2. Назначение на должность руководителя службы обеспечения качества (все страны) .....
  3. Наличие руководства по обеспечению качества (все страны) .....
  4. Документирование установленных процедур (в том числе контроль технической документации, СПД, планы проведения испытаний в целях контроля качества конкретных препаратов, политика повторного тестирования) (все страны) .....
  5. Общепринятая техническая документация (в том числе приемосдаточные акты, руководства по эксплуатации и журналы учета, графики калибровок и технического обслуживания, валидационные протоколы) (все страны) .....
  6. Составление и выполнение плана профессиональной подготовки персонала (все страны) .....
  7. Наличие системы надзора и анализа (все страны) .....
  8. Действующий порядок оценки достоверности результатов всех исследований (все страны) .....
  9. Наличие программы обеспечения безопасности лабораторных исследований (все страны) .....

10. Надлежащее использование, калибровка и поддержание в должном состоянии стандартов и эталонных реактивов (все страны) .....
11. Мониторинг и анализ тенденций изменения данных лабораторных испытаний в зависимости от конкретного препарата и принятие при необходимости соответствующих корректирующих мер (все страны) .....
12. Участие в проектах по профессиональному тестированию и совместных исследованиях (все страны) .....

**Справочные материалы** .....

**Дополнение 1: Образец аттестационного свидетельства на выпуск вакцин, приобретаемых учреждениями системы ООН (пересмотренный вариант 1998 г.)** .....

# Глоссарий

CP (AD)	Саморазрушающиеся (шприцы)
ПВПР (AEFI)	Поствакцинальные побочные реакции. Предполагаемые или неожиданные признаки или симптомы, наблюдаемые у реципиента вакцины. Случаи возникновения серьезных или неожиданных поствакцинальных побочных реакций подлежат расследованию, чтобы установить, вызваны ли такие реакции введением вакцины или нет.
Протокол сопровождения партии препарата (Batch record) (23)	Весь комплект документов, на основании которых фирма-изготовитель выпустила партию полуфабрикатов или же готовой продукции. В этих документах содержатся все сведения по выпуску каждой партии препарата, а также описание всех обстоятельств, непосредственно повлиявших на качество готовой продукции.
Сертификат соответствия на партию препарата (Batch certificate) (18, 23)	Документ, где приведена информация в том объеме, в котором она изложена в Приложении 3 к «Руководству по реализации предложенной ВОЗ системы удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле» (18), и, как правило, оформляемый фирмой-изготовителем для сопровождения каждой партии препарата. Благодаря этому достигается гарантия того, что конкретная отгрузочная партия препарата удовлетворяет установленным техническим условиям. Более того, в исключительных случаях можно подтвердить правильность сертификата соответствия партии препарата или оформить такой сертификат через компетентный орган страны-экспортера, особенно когда речь идет о вакцинах, сыворотках или иных биологических препаратах. Сертификат соответствия партии препарата сопровождает каждую крупную отгрузочную партию препарата.
Партия или серия (Batch or lot) (23)	Определенное количество сырья, упаковочных материалов или продукта, подвергшихся переработке за одну или целую серию технологических операций

таким образом, чтобы в конечном итоге можно было получить однородную продукцию. В случае непрерывного производственного цикла партия препарата должна соответствовать определенному этапу производственного процесса, который характеризуется своей предполагаемой однородностью. Иногда возникает необходимость в том, чтобы поделить партию на несколько суб-партий, которые впоследствии объединяют для формирования окончательной однородной партии.

Номер партии или серии  
(Batch or lot number) (23)

Определенным образом заданная комбинация цифр и/или буквенных обозначений, по которым можно идентифицировать конкретную партию препарата по информации на этикетках, в протоколах сопровождения партии или в актах о проведении анализа и аналогичных документах.

Иммунобиологический препарат  
(Biological drug)

Лекарственное средство, изготовленное с использованием микроорганизмов, крови или других живых тканей.

Сертификат соответствия на фармацевтический препарат  
(Certificate of a pharmaceutical product)

Документ, где приведена информация в том объеме, в котором она изложена (18, 23) в Приложении 1 к *«Руководству по реализации предложенной ВОЗ системы удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле»*. Компетентный орган страны-экспортера подтверждает правильность и оформляет сертификат соответствия на конкретный препарат, который предназначен для использования компетентным органом страны-импортера. Запрос на получение такого сертификата должен поступать от органа, занимающегося импортом, в основном тогда, когда им планируется оформление или пересмотр лицензии на производство препарата.

Компетентный орган  
(Competent authority) (18)

Имеется в виду государственный орган власти, о котором говорится в официальном письме, где ВОЗ ставят в известность о согласии каждого государства-члена принять участие в мероприятиях в рамках предложенной Системы. ... Компетентный орган наделен правом выдачи и получения сертификатов соответствия. Через ВОЗ можно получить регулярно обновляемый список адресов компетентных органов в

	<p>странах, а также информацию об особых условиях участия, если таковые были оговорены. Таким органом может быть наделенное юридической ответственностью государственное ведомство или назначенный сотрудник или группа специалистов по стандартизации и контролю лекарственных средств.</p>
<p>Орган стандартизации и контроля лекарственных средств (ОКЛ) (Drug regulatory authority) (DRA) (18)</p>	<p>Назначаемый правительством орган власти, в ведении которого находятся вопросы предоставления в своей стране разрешений на торговые операции с фармацевтическими (и биологическими) препаратами.</p>
<p>Досье на лекарственный препарат (Drug master file) (DMF) (40)</p>	<p>Основной набор документов, где представлен полный объем сведений о том или ином препарате.</p>
<p>ЕМЕА</p>	<p>Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов: Агентство, которое в централизованном порядке занимается решением вопросов нормативного контроля при оформлении разрешений на торговые операции с лекарственными препаратами в государствах-членах Европейского союза.</p>
<p>Предприятие (Establishment) (50)</p>	<p>Данное понятие включает все места расположения любых производственных и служебных помещений, коммуникаций и вспомогательных служб, установленное оборудование и лабораторных животных, а также персонал, задействованный фирмой-изготовителем на конкретном участке территории со своим почтовым адресом, отвечающим требованиям идентификации.</p>
<p>Лицензия на производственную деятельность предприятия (Establishment licence) (50)</p>	<p>Официальный документ, выдаваемый ОКЛ или НКО и предоставляющий право предприятию заниматься выпуском лекарственных(ого) средств(а) или биологических(ого) препаратов(а). В лицензии приводятся следующие сведения: наименование и адрес фирмы-изготовителя, информация о предприятии и его производственной базе в целом, номер лицензии и дата ее выдачи.</p>
<p>ЕС (EU)</p>	<p>Европейский союз</p>
<p>Комитет экспертов по</p>	<p>Комитет ВОЗ, на который возложена ответственность</p>

стандартизации биологических препаратов (Expert committee on biological standardization)	за разработку методических рекомендаций ВОЗ по стандартизации биологических препаратов.
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств (США)
GCP	Надлежащая практика проведения клинических испытаний
GLP	Надлежащая практика проведения (доклинических) лабораторных исследований
GMP (23)	Надлежащая практика (организации) производства: тот объем мероприятий по обеспечению качества фармацевтических препаратов, благодаря которому достигаются соответствующая организация производства и стандарты определенного качества с учетом предполагаемого характера использования этих препаратов и требований, оговоренных в выданном разрешении на торговые операции с такой продукцией.
Сертификат соответствия GMP (GMP certificate)	Официальный сертификат, выданный НКО страны по месту нахождения фирмы-изготовителя и подтверждающий, что промышленное предприятие соответствует принятым в стране требованиям надлежащей практики организации производства. В основу формы составления сертификата положен образец, распространяемый вместе с «Руководством по реализации предложенной ВОЗ системы удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле» (18).
Контроль или аудит выполнения правил GMP (GMP inspection or audit)	Официальная проверка, проводимая на местах в порядке нормативного контроля производственных и испытательных циклов, а также производственных мощностей на предмет соответствия надлежащей практике организации производства. Положительное решение о выдаче лицензии или продлении срока ее действия напрямую зависит от констатации факта об удовлетворительном соблюдении правил GMP, причем такое решение может быть принято НКО или его официальным(и) представителем(ями) на

	основании результатов регулярных контрольных проверок.
МКГ (ICH)	Международная конференция по гармонизации: Международный комитет, в состав которого входят представители США, ЕС и Японии и который уполномочен заниматься подготовкой и распространением в целях обсуждения и возможных замечаний согласованных документов, регламентирующих порядок использования лекарственных препаратов для лечения человека и животных.
Лицензия (Licence)	См. «Разрешение на торговые операции» (Marketing authorization)
Обладатель лицензии (Licence holder) (18)	Конкретное физическое или юридическое лицо, которому дано разрешение заниматься торговыми операциями с фармацевтическим (или биологическим) препаратом.
Серия (Lot)	См. «Партия» (Batch)
Разрешение на выпуск серии препарата (Lot release)	Процесс проведения оценки силами НКО отдельно взятой серии биологического препарата прежде, чем выдать разрешение на ее использование.
СОКЛИ (LQS) (8)	Система обеспечения качества лабораторных исследований: весь диапазон мероприятий, процедур и учетной документации, на основании которых с полной уверенностью можно утверждать, что все выполняемые лабораторией действия соответствуют установленному стандарту.
Разрешение на торговые операции (Marketing Authorization) (48)	Официальный документ, выдаваемый компетентным ОКЛ или НКО для работы с препаратом на фармацевтическом рынке. В таком документе должны быть указаны, <i>inter alia</i> , следующие сведения: наименование препарата, лекарственная форма, количественный состав, в том числе доля инертных наполнителей на унифицированную дозу, срок хранения, условия хранения и технические параметры упаковки. Здесь также приводится любая информация, одобренная для использования как специалистами в области здравоохранения, так и населением, категория торговой сделки,

	название/фамилия и адрес обладателя лицензии, а также срок ее действия.
Полное досье на препарат (Master file)	См. «Досье основной производственно-технической документации» (Plant master file), «Досье на лекарственный препарат» (Drug master file), «Основное досье по мероприятиям, связанным с валидацией» (Master validation file)
Производственный регламент (Master formula) (23)	Документ или набор документов, где приводится подробное описание необходимых сырьевых материалов с указанием их количества и вида упаковочных материалов, операций и правил техники безопасности, которых следует придерживаться при выпуске определенного количества конечного продукта, а также инструкции по переработке, в том числе порядок контроля качества продукции в процессе ее изготовления.
Основное досье по мероприятиям, связанным с валидацией (Master validation file)	Документ, в котором объясняется суть стратегии и дается перечень операций, выполняемых производственным предприятием в порядке обеспечения соответствия производственной базы, оборудования и технологических операций требованиям GMP по валидации.
НКЛ (NCL)	Национальная контрольная лаборатория
Уведомление о соответствии (Notice of compliance) (54)	Термин, принятый в Канаде и используемый для оформления в установленном порядке разрешения на сбыт биологических препаратов.
НКО (NRA)	Национальный контрольный орган (national regulatory authority) (ранее именуемый как НОК (NCA) – национальный орган контроля (national control authority)).
ПАОЗ (ПАНО)	Панамериканская организация здравоохранения. Международная организация здравоохранения для стран Америки. Выступает в качестве Американской региональной организации (бюро) ВОЗ (АМРО).
Досье основной производственно-технической документации (Plant master file) (53)	Документы, где дается подробное описание производственных мощностей, приводятся общие сведения, характеристика помещений, оборудования и категорий персонала, санитарно-профилактические

	<p>мероприятия, а также изложены такие процедуры, как контроль технологического процесса и контроль качества, тестирование упаковочных материалов и готовой продукции, ведение учетной документации, взятие проб и обеспечение устойчивости.</p>
<p>Постмаркетинговый надзор (ПМН) (PMS)</p>	<p>Надзор за использованием продукции после ее появления на рынке. Действия, связанные с определением безопасности, результативности и эффективности вакцин после их официального одобрения для применения на практике.</p>
<p>Преqualификация (Pre-qualification) (Порядок проведения оценки соответствия вакцин прежде, чем они могут быть закуплены учреждениями системы ООН) (7)</p>	<p>Предлагаемый ВОЗ порядок проверки вакцины на предмет ее удовлетворения (а) техническим требованиям соответствующего учреждения системы ООН и (б) рекомендуемым ВОЗ параметрам, в том числе правилам надлежащей практики организации производства. В ходе такой процедуры также проводится оценка не только производственных мощностей по выпуску вакцины, но и функций, возложенных на национальные контрольные органы.</p>
<p>Досье на препарат (Product file) (7)</p>	<p>Термин для обозначения комплекта документов о вакцинном препарате, направляемых в ВОЗ в целях проверки соответствия препарата принятым критериям или в адрес контрольного органа для получения разрешения на торговые операции с таким препаратом.</p>
<p>Лицензия на производство препарата (Product licence)</p>	<p>См. «Разрешение на торговые операции» (Marketing authorization)</p>
<p>Регистрация (Registration)</p>	<p>См. «Разрешение на торговые операции» (Marketing authorization)</p>
<p>СПД (SOP) (23)</p>	<p>Стандартный порядок действий: одобренные и изложенные в письменной форме указания по выполнению производственных операций, которые относятся не столько к выпуску конкретного препарата или материала, сколько к общим аспектам (например, к эксплуатации оборудования, выполнению регламентных работ и содержанию оборудования в чистоте, валидации, поддержанию в чистоте производственных площадей и контролю за состоянием окружающей среды, выборочному и</p>

	приемочному контролю). Определенные разделы СПД могут дополнять основное досье технической документации по конкретному препарату или партии полуфабрикатов.
Официальное заявление о лицензионном статусе (Statement of licensing status) (18)	Официальное заявление, подтверждающее, что выданная лицензия распространяется на конкретный препарат или препараты, предназначенные для использования в стране-экспортере.
Сводный протокол (Summary protocol)	Документ, где изложена краткая характеристика всех технологических операций и результатов испытаний серии вакцины, на которую оформляют сертификат соответствия за подписью ответственного сотрудника фирмы-изготовителя.
TRS	Серия технических докладов: публикация ВОЗ, в которой приводится техническая информация по различным аспектам здравоохранения.
ЮНИСЕФ (UNICEF)	Детский фонд Организации Объединенных Наций
Валидация (Validation) (23)	Документально оформленное действие, целью которого является демонстрация того, что всякая операция, процесс, единица оборудования, материал, вид деятельности или система действительно позволяют добиться ожидаемых результатов.
Вариация (Variation) (48)	Отклонение любого параметра, характеризующего фармацевтический препарат, от исходного, в том числе по таким аспектам (но не ограничиваясь только ими), как технология приготовления лекарственного средства, способ производства и местонахождение производственных мощностей, технические условия выпуска готового продукта и ингредиентов, тип упаковки или принцип ее этикетирования, а также информация о препарате.
ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) WHO (World Health Organization)	АТТ (Обеспечение доступности технологий) GTN (Глобальная сеть подготовки специалистов) РПИ (Расширенная программа иммунизации) VAB (Вакцины и биологические препараты) В разных документах можно все еще встретить следующие ранее принятые названия: GPV (Глобальная программа по вакцинам и иммунизации)

VSQ (Снабжение вакцинами и обеспечение их качества)

Типовые (аттестационные) свидетельства, рекомендуемые ВОЗ (WHO model certificates)

При оформлении лицензии на биологический препарат, паспорта предприятия-изготовителя или сводного протокола сопровождения каждой серии вакцины следует обязательно указывать информацию в соответствии с предлагаемыми типовыми вариантами ее отображения (см. перечень в разделе «Справочные материалы»).

# Введение

Обеспечение безопасными и эффективными фармакологическими средствами, в том числе вакцинами, является актуальным для всех стран. На современном этапе многие небольшие страны стали самостоятельно заниматься вопросами удовлетворения собственных потребностей в вакцинах, в связи с чем в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от учрежденных в странах национальных контрольных органов (НКО) требуется оперативное подключение к процессам оценки вакцин и оформления лицензий и разрешений на выпуск партий препаратов.

В 1996 г. в целях подготовки кадров для национальных контрольных органов и фирм-изготовителей, прошедших квалификационный отбор, была создана Глобальная сеть ВОЗ по подготовке специалистов (GTN). В настоящее время в рамках сети функционирует 14 учебных центров, обеспечивая проведение курсов и семинаров по подготовке специалистов. В соответствии с 9 учебными программами, прошедшими аттестацию GTN, было организовано обучение более 350 слушателей из 57 стран.

Сотрудниками ВОЗ была также разработана методика проведения оценки как статуса действующих регламентирующих функций национальных контрольных органов, так и потребностей в подготовке кадров для работы в таких органах. Созданная структура позволяет уточнить потребности в правовой системе и вычленил шесть важнейших функций, которые гарантируют выпуск качественных вакцин. Предлагаемые ВОЗ шесть ниже перечисленных основных функций известны под аббревиатурой “ASSURE”<sup>1</sup>:

- **О**публикованный перечень конкретных требований, предъявляемых к лицензированию (препаратов и фирм-изготовителей)
- **Н**адзор за (безопасностью и эффективностью) использования вакцин на местах
- **С**истема оформления разрешений на выпуск серии препарата
- **О**бращение к услугам лаборатории, если в этом возникает необходимость
- **Р**егулярные контрольные проверки фирм-изготовителей на предмет соответствия правилам надлежащей практики организации производства (GMP)
- **О**ценка безопасности и эффективности в клинической практике путем проведения одобренных клинических испытаний.

---

<sup>1</sup> Прим. переводчика:  
ASSURE – от английского «обеспечивать, гарантировать».

К вакцинам «гарантированного» качества можно отнести те, которые удовлетворяют следующим условиям:

- НКО обеспечивает автономный контроль качества вакцин в соответствии с шестью конкретными функциями, предложенными ВОЗ;
- не должно быть проблем, которые было бы невозможно решить, когда речь идет о качестве (WHO/VSQ/96.02 Rev. 1).

Для национальных контрольных органов специалистами ВОЗ был подготовлен ряд документов и методических материалов, непосредственно связанных с шестью вышеуказанными важнейшими функциями (см. «Справочные материалы»). Кроме того, ВОЗ опубликовала документ, в котором изложены особенности стандартизации и контроля лекарственных средств и вакцин; и представлен эффективный механизм, позволяющий расширить функции Органа стандартизации и контроля лекарственных средств (ОКЛ) в закупающей вакцины стране с тем, чтобы обеспечивать регламентирование вакцинных препаратов (WHO/V&B/99.10). В этом документе приводится перечень, состоящий из шести важнейших функций, и описание индикаторов ВОЗ, которые были разработаны в сотрудничестве со многими контрольными органами в разных странах мира и имеют прямое отношение к мероприятиям, связанным с выполнением каждой из этих функций. Вместе с тем, в первую очередь стандартизация и контроль вакцинных препаратов могут быть эффективными лишь тогда, когда эти процессы регламентированы законами или нормативно-правовыми актами, то есть системой стандартизации и контроля вакцин. Для того, чтобы национальные контрольные органы могли обеспечивать эффективный контроль за вакцинами, они должны быть наделены необходимыми полномочиями.

Названные индикаторы разработаны для достижения двух целей – обеспечивать проведение оценки эффективности деятельности НКО; и оказывать помощь странам в подготовке плана мероприятий по обеспечению доступности необходимой технической информации, например, через участие в системе профессионального обучения.

Тот факт, что многие страны, не относящиеся к числу производителей препаратов, стали сами заниматься вопросами удовлетворения собственных потребностей в вакцинах, указывает на необходимость подготовки специалистов по вопросам снабжения. На ранних этапах короткие сообщения о нормативно-правовых аспектах, касающихся подготовки коммерческих предложений и снабжения вакцинами гарантированного качества, были включены в повестку дня учебных семинаров по вопросам обеспечения препаратами, организованных по линии ВОЗ и Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ). Информация об участии НКО в решении вопросов, связанных с закупками высококачественных вакцин, также была включена в изданные за последние годы учебные пособия ВОЗ и ЮНИСЕФ по проблемам снабжения.

В настоящее время по линии GTN предлагается проведение учебных курсов, специально предназначенных для подготовки персонала в целях выполнения четырех важнейших функций, возложенных на НКО в странах, занимающихся закупками вакцин. Настоящее учебное руководство было разработано в рамках проведения такой деятельности. Четыре важнейшие функции, необходимые для эффективного контроля за импортными вакцинами, представляют собой следующее:

- лицензирование/регистрация;
- надзор за эффективностью использования вакцин на местах;
- одобрение для использования и оформление разрешений на выпуск каждой серии вакцины до того, как она подлежит дальнейшему распространению в стране; и
- наличие информации о том, когда и каким образом следует воспользоваться услугами исследовательских лабораторий.

Данное руководство состоит из четырех модулей, в том числе из модуля по системе стандартизации и контроля вакцин и модулей по лицензированию, оформлению разрешений на выпуск серии препарата и обеспечению доступности лабораторных исследований. Модуль по осуществлению надзора за эффективностью использования вакцин будет разработан отдельно.

Каждый модуль посвящен одной из важнейших функций, а также аспектам, связанным с индикатором по данной функции. По каждому индикатору имеется раздел с дискуссионным материалом и исходной информацией, а также раздел по практическим рекомендациям, которыми могут воспользоваться преподаватели при составлении конкретных заданий для учебных занятий. Предлагаемое руководство служит основой для подготовки учебных курсов, проводимых на базе одного или нескольких центров обучения. Каждый модуль представляет собой самостоятельное учебное руководство, снабженное в соответствующих случаях перекрестными ссылками на другие модули. Глоссарий терминов и сокращений, который предваряет этот документ, и список справочной литературы отражают содержание всех модулей.

Каждый учебный центр вправе адаптировать дискуссионный материал и практические рекомендации с учетом специфики проводимого им учебного курса, и в зависимости от содержания последнего могут быть использованы один или несколько модулей. Кроме того, этим пособием могут воспользоваться национальные контрольные органы в качестве руководства по выполнению своих функций или в целях уточнения потребностей в подготовке кадров.

# Модуль 1:

## СИСТЕМА СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ ВАКЦИН

### Введение

Перед национальными органами и учреждениями здравоохранения стоит задача обеспечения высокого качества, безопасности и эффективности используемых в стране фармацевтических препаратов (17, 15, 48).

Для обеспечения качества фармацевтических препаратов их производство и последующая транспортировка должны осуществляться при определенных условиях и в соответствии с установленными нормативами. На такую продукцию распространяются особые условия, связанные с соблюдением мер правового регулирования и административного контроля (20).

В целях выполнения этой задачи органы здравоохранения обязаны учредить и обеспечить работу компетентного национального контрольного органа, на который будет возложена ответственность за соблюдение фирмой-изготовителем принятых правил надлежащей практики организации производства и критериев качества выпускаемой продукции. Проблема обеспечения качества представляется особенно сложной в отношении вакцин и других биологических препаратов, поскольку качество такой продукции не может всецело зависеть от результатов тестирования окончательно расфасованных материалов (17, 15).

Ответственность за качество, безопасность и эффективность главным образом несет фирма-изготовитель, однако НКО каждой страны обязан создавать такие механизмы, которые будут способствовать тому, чтобы как выпускаемая продукция, так и фирмы-изготовители отвечали установленным критериям. Конкретные механизмы, посредством которых НКО выполняет свои функции, будут зависеть от наличия соответствующих ресурсов, а также от того, производится ли препарат внутри страны или ввозится из-за рубежа (17, 15). Основу механизмов такого рода должны составлять законодательные нормы и принципы законоприменения.

Любая система стандартизации и контроля вакцин имеет ряд особенностей. Для такой системы ВОЗ удалось разработать соответствующие индикаторы, которые перечислены ниже (11). Эти индикаторы можно использовать как для оценки уже функционирующей системы, так и для создания новой или расширения действующей системы стандартизации и контроля не только лекарственных средств, но и вакцин, и биологических препаратов. Все индикаторы являются основными для стран-производителей вакцин. Некоторые индикаторы из этой

группы предназначены для НКО в странах, которые закупают вакцины у фирм-изготовителей, у импортеров или через торговых агентов, и лишь незначительный перечень этих индикаторов касается непосредственно стран, для которых поставки вакцин поступают через учреждения системы ООН.

Индикаторы, напечатанные жирным шрифтом, предназначены для стран, которые импортируют необходимое количество доз вакцин либо напрямую, либо через ЮНИСЕФ. Более подробно эти показатели рассмотрены ниже.

### **Индикаторы: система стандартизации и контроля вакцин**

- **Установленный законом порядок создания системы стандартизации и контроля вакцин и принципы правоприменения** (все страны).
- Сфера компетенции, отражающая независимость контрольного органа от фирмы-изготовителя (только для стран-производителей вакцин).
- **Определение критериев при наличии других официально признанных контрольных органов** (все страны).
- **Система отзыва препаратов** (все страны).
- **Механизм, подтверждающий факт уничтожения серий препарата и система документального оформления предпринятых мер** (все страны).
- **Соответствующий уровень компетентности персонала** (все страны).
- **План институционального развития** (все страны).

Дискуссия вокруг каждого из этих индикаторов строится с точки зрения стандартизации и контроля вакцин. Затем в порядке реализации конкретных функций предложены соответствующие рекомендации. Поскольку вакцины составляют группу препаратов, известных под названием иммунобиологических препаратов (вакцины, сыворотки и анатоксины), содержание приведенной дискуссии касается, в том числе, и этих препаратов.

#### **1. Установленный законом порядок создания системы стандартизации и контроля вакцин и принципы правоприменения (все страны)**

##### ***А. Дискуссия***

Целью законодательства в области лекарственного регулирования является создание базы для стандартизации и контроля лекарственных средств посредством учреждения национального контрольного органа. Основная сфера компетенции такого органа заключается в обеспечении функционирования системы административных мер и правоприменения с тем, чтобы все подлежащие законодательному регулированию лекарственные препараты соответствовали специальным стандартам (20). В законодательстве должны быть четко изложены такие вопросы, как основные направления работы НКО, его функциональные обязанности, сфера ответственности, полномочия и членский состав (20).

Названный орган может быть либо независимым, либо входить в структуру министерства здравоохранения. В разных странах организационная структура контрольных органов может иметь свои особенности. Это зависит от действующего в стране законодательства, протяженности ее территории и числа отечественных фирм-изготовителей. Если в одних странах такие вопросы, как лицензирование, контрольные проверки производственных мощностей, оценка результатов клинических испытаний, надзор за эффективностью использования препаратов на местах, организация лабораторных исследований и оформление разрешений на выпуск партии препаратов, находятся в ведении одного и того же руководящего органа, то в других странах эти функции распределены между отдельными департаментами, которые подотчетны старшему должностному лицу в министерстве здравоохранения или в другом курирующем министерстве. Помимо этого, существуют и такие системы, при которых функции НКО и национальной контрольной лаборатории (НКЛ) возложены на внешние ведомства, подчиняющиеся курирующему министерству. В большинстве случаев их деятельность опирается на поддержку комитетов экспертов (комитетов по клиническим вопросам, фармакологических комитетов, фармакопейных комитетов), которым курирующее министерство отводит консультативную роль в подготовке конкретных экспертных заключений. Любая из таких организационных структур является приемлемой при условии эффективного выполнения всех вышеперечисленных функций.

НКО должен иметь вполне определенную организационную структуру, обеспечивающую распределение функциональных обязанностей, наличие взаимосвязей, координацию деятельности и конкретный юридический статус сотрудников в соответствии с той ролью, которая им отведена в рамках ясно очерченной процедуры принятия решений. Ответственность такого органа за выработку решений в отношении вакцин и биологических препаратов должна быть возложена на департаменты, обладающие необходимым уровнем компетенции в области биологических препаратов.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Проанализируйте действующее в стране законодательство в области лекарственных средств и биологических препаратов, чтобы уточнить, гарантируют ли принятые законы эффективное регламентирование вакцин в соответствии с рекомендациями ВОЗ, которые касаются основных функций НКО в стране-импортере вакцин при решении вопросов лицензирования, постмаркетингового надзора, оформления разрешений на выпуск серии препарата и обеспечения, по мере необходимости, доступности соответствующих лабораторных исследований.
- В противном случае по линии юридического отдела министерства здравоохранения или другого курирующего министерства должны быть предложены проекты соответствующих поправок с тем, чтобы вакцины подпадали под действие принятого в стране законодательства в области лекарственных средств.

- На тот случай, если в стране не проводится эффективной политики в области лекарственных средств, ВОЗ разработала методические рекомендации для стран, занимающихся созданием новых контрольных органов или имеющих в своем распоряжении небольшие структуры такого профиля или располагающих ограниченными возможностями для планирования и осуществления деятельности по лекарственному регулированию. ВОЗ опубликовала ряд методических материалов по разработке национальной политики в области лекарственных средств (11, 12, 14, 20). В наиболее свежем издании (20) представлен конкретный пример законодательной структуры по регулированию лекарственных препаратов.

## **2. Определение критериев при наличии других официально признанных контрольных органов (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Нередко возникает ситуация, когда у недавно созданных контрольных органов с небольшим числом сотрудников, переживающих этап становления в области регулирования лекарственных препаратов, недостаточно ресурсов или не хватает специальных знаний и опыта для выполнения в полном объеме своих функциональных обязанностей/проведения экспертизы. В такой ситуации весьма положительную роль может сыграть поддержка со стороны контрольных органов, обладающих многолетним опытом работы. Особо важное значение имеет то обстоятельство, что принятие законодательных и административных мер должно основываться на реально имеющихся материальных возможностях, чтобы использовались абсолютно все каналы для получения и применения информации, которой располагают контрольные органы в других странах.

В целях получения гарантий высокого качества вакцин НКО может уточнить список и официально признать контрольные органы в странах, которые занимаются продажей вакцин по линии учреждений системы ООН, осознавая, что ВОЗ уже провела оценку их регулирующих функций и убедилась в том, что они полностью удовлетворяют установленным требованиям. Со списком соответствующих НКО можно ознакомиться, если заглянуть на web-узел по адресу: [http://www.who.int/vaccines-access/Restructuring/Vaccines/Vaccine\\_Quality/NRAs/NRAs.html](http://www.who.int/vaccines-access/Restructuring/Vaccines/Vaccine_Quality/NRAs/NRAs.html). ВОЗ регулярно публикует перечень вакцин и фирм-изготовителей, прошедших преквалификацию ([http://www.who.int/vaccines-access/Restructuring/Vaccines/Vaccine\\_Quality/UN\\_Prequalified/UN\\_Prequalified\\_producers.htm](http://www.who.int/vaccines-access/Restructuring/Vaccines/Vaccine_Quality/UN_Prequalified/UN_Prequalified_producers.htm)). Ведущие промышленно развитые страны и государства-члены Европейского союза имеют в своем распоряжении уже сформировавшуюся и международно-признанную сеть контрольных органов, чья деятельность строится в соответствии с законами или директивами, регламентирующими положениями и формализованными руководствами, посредством которых в процессе лицензирования обеспечивается качество, безопасность и эффективность продукции местных фирм-изготовителей. Благодаря проведению регулярных контрольных проверок на соответствие правилам GMP эти фирмы-изготовители

подлежат периодическому освидетельствованию в целях соблюдения требований, вытекающих из надлежащей практики организации производства.

Недавно учрежденные контрольные органы могут полагаться на опыт, приобретенный другими НКО, предписывая, к примеру, выдачу лицензий на те вакцины, которые были лицензированы в стране происхождения и поступали на ее местные рынки сбыта (хотя возможны исключения).

Они также могут обратиться к фирме-изготовителю с просьбой представить исчерпывающий список стран, где тот или иной препарат лицензирован и поступает в торговую сеть, что служит дополнительным аргументом в пользу проверки и одобрения препарата для использования специалистами нескольких контрольных органов.

Присоединившись к предложенной ВОЗ системе удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле (13, 18), страна-импортер вакцин вправе получить информацию от НКО других участвующих государств-членов о статусе лицензии на вакцину, а также оформить запрос на выдачу сертификатов соответствия на партии препаратов по каждой серии импортируемой вакцины. Становясь участником этой системы, страна-импортер может обязать фирму-изготовителя включать такие сертификаты соответствия в набор документов при лицензировании или оформлении разрешения на выпуск серии препарата. На основании результатов анализа сертификатов соответствия, выданных компетентными органами страны-производителя, страна-импортер получает гарантии того, что перечисленные препараты лицензированы в стране происхождения и инспектированы на предмет соответствия GMP. Согласно рекомендациям ВОЗ, государствам-членам было предложено принять и реализовать на практике международно-признанные и соблюдаемые стандарты GMP (22-24, 26).

Ниже приведен краткий обзор названной системы удостоверения качества (13, 18):

- Фармацевтический препарат представляет собой лекарственное средство для лечения человека или ветеринарный препарат для введения животным, используемым для получения продуктов питания, причем эти препараты подлежат нормативному контролю как в экспортирующем, так и в импортирующем государстве-члене. Государства-члены, которые не занимаются производством или экспортом таких препаратов, могут зарегистрироваться исключительно как страны-импортеры и иметь право на получение сертификатов соответствия от страны-экспортера.
- Согласно предложенной системе, экспортирующее государство-член по просьбе заинтересованной стороны обязано оформить сертификаты соответствия и направить их в адрес компетентного органа импортирующего государства-члена. Последний вправе принимать решение либо о выдаче или об отказе в разрешении на продажу или распространение препарата, либо

запросить дополнительную информацию. В рамках предложенной системы можно оформить запрос на получение таких трех документов (19), как:

- 1) «Сертификат соответствия на фармацевтический препарат». Используя стандартную форму, компетентный орган экспортирующего государства-члена удостоверяет, что:
  - препарат разрешен для продажи или распространения в стране-экспортере; и
  - завод-изготовитель подлежит контрольным, регулярно проводимым проверкам и соответствует правилам GMP и требованиям контроля качества (QC) согласно рекомендациям ВОЗ.
- 2) «Официальное заявление о лицензионном статусе». Этот оформляемый компетентным органом документ подтверждает лишь факт выдачи лицензии на конкретный препарат или препараты для использования в стране-экспортере. Имеется в виду, что данный документ будет использован агентами по импорту при рассмотрении торговых предложений для международного тендера лишь для того, чтобы упростить процедуру проверки и подготовки информации по условиям заключения торговой сделки. Вышеупомянутый «Сертификат соответствия на фармацевтический препарат» должен быть основой для лицензирования и решения вопроса об импорте.
- 3) «Сертификат соответствия на партию фармацевтического препарата». Этот документ играет важнейшую роль в системе лекарственного обеспечения. Такой сертификат соответствия предназначен для сопровождения партии препарата, который уже лицензирован в стране-импортере, а также для подтверждения его качества и срока годности. Сертификат соответствия, как правило, выдает фирма-изготовитель, и такой документ обычно является обязательным в комплекте документов при оформлении коммерческого предложения и заказа на поставку партии препарата. В случае вакцин и других биологических препаратов по инициативе компетентного органа может быть затребован дополнительный сертификат соответствия на отдельные партии препаратов, в котором будет констатировано, что на основании рабочей документации по ведению технологического процесса и данных контроля качества партия препарата соответствует техническим условиям. Требования о предоставлении конкретной информации, которая изложена в сертификате соответствия, могут быть продиктованы условиями лицензии, выданной НКО импортирующего государства-члена.
  - Государства-члены оформляют в письменной форме заявки на участие в предложенной системе посредством уведомления Генерального директора ВОЗ (18), указывая при этом наименование и адрес своего компетентного органа, а также приводя всевозможные значимые оговорки, конкретизирующие условия их участия.

- Экспортирующие государства-члены принимают на себя обязательства с тем, чтобы:
  - оформляемые разрешения на продажу предусматривали соответствующую проверку качества и устойчивости препарата представителями компетентного органа, в распоряжении которого для этого имеется адекватная лабораторная база;
  - фармацевтическая промышленность в обязательном порядке следовала требованиям GMP;
  - компетентный орган был уполномочен проводить расследования, дабы удостовериться в том, что фирмы-изготовители соответствуют правилам GMP (например, анализировать рабочую документацию, осуществлять забор проб); и
  - инспекторы GMP обладали соответствующим уровнем квалификации и практического опыта.
  
- По просьбе компетентного органа импортирующего государства-члена компетентный орган экспортирующего государства-члена обязан представить:
  - информацию об удовлетворении требованиям GMP (для этого может потребоваться согласие фирмы-изготовителя);
  - информацию о контроле за производством продукции со стороны компетентного органа;
  - фамилии и должностные обязанности лиц, которые ставят свои подписи под сертификатами соответствия на экспортируемые препараты;
  - копии всех информационных материалов и содержание текста на этикетках (в том числе на упаковочных материалах и в листках-вкладышах), которыми снабжена партия препарата, в том виде, в каком они были одобрены компетентным органом страны-экспортера с указанием дат утверждения всех этих документов; и
  - возможно, другую информацию с согласия фирмы-изготовителя, как например, данные о контроле качества.

Национальным контрольным органам следует также развивать связи с другими НКО в целях обмена информацией о безопасности и по другим вопросам в пределах своей юридической ответственности и не в ущерб конфиденциальности. Между НКО в странах, где тот или иной препарат лицензирован, должен быть налажен обмен информацией о побочных реакциях, возможных жалобах, отзывах препаратов и о других связанных с введением вакцины событиях, которые могут повлиять на состояние здоровья населения. Распространение сведений о патентованной технической информации фирм-изготовителей должно осуществляться лишь с разрешения фирмы-изготовителя.

НКО и его сотрудники несут прямую ответственность за соблюдение принципа конфиденциальности в отношении всей патентованной информации, полученной от фирм-изготовителей и/или через другие НКО. К тому же, они не вправе

сообщать кому-либо, за исключением самой фирмы-изготовителя или ее торгового агента, сведения о статусе экспертной оценки документов по лицензированию. Кроме того, не менее важным представляется наличие предписаний, в соответствии с которыми сотрудники НКО не должны иметь фактического или предполагаемого конфликта интересов в связи с любым препаратом, который подлежит регламентированию на государственном уровне.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Получите и регулярно обновляйте составленный ВОЗ перечень вакцин/фирм-изготовителей, прошедших квалификационный отбор ([http://www.who.int/vaccines-access/Restructuring/Vaccines/Vaccine\\_Quality/UN\\_Prequalified/UN\\_Prequalified\\_producers.htm](http://www.who.int/vaccines-access/Restructuring/Vaccines/Vaccine_Quality/UN_Prequalified/UN_Prequalified_producers.htm)).
- Станьте участником Системы ВОЗ по удостоверению качества и информируйте фирмы-изготовители о необходимости предоставления сертификатов соответствия согласно предложенной системе.
- Узнайте адреса других НКО, а также фамилии сотрудников, отвечающих за вакцины и биологические препараты.
- Обеспечьте участие сотрудников в региональных или международных совещаниях по нормативному контролю для развития личных контактов со специалистами по регламентированию из других стран.
- Проинструктируйте сотрудников об их ответственности за соблюдением принципов конфиденциальности и предупредите о нежелательных последствиях конфликта интересов (см. «Справочные материалы»).

## **3. Система отзыва препаратов (все страны) (11, 15, 17, 20)**

### ***А. Дискуссия***

Для отзыва и уничтожения небезопасных для здоровья, дефектных или неадекватно этикетированных лекарственных препаратов должны быть конкретные предписания с тем, чтобы исключить их повторное поступление на рынок (20). Это условие дополняет регламентирующую роль НКО на этапе до начала сбыта препарата, чтобы гарантировать реализацию для населения исключительно безопасных, эффективных препаратов.

В распоряжении национальных контрольных органов должна быть система для отзыва партий препарата в принудительном порядке, доведения принятых решений до сведения пользователей и уведомления НКО в других странах, импортирующих препарат (15, 17).

В тех случаях, когда возникает необходимость в снятии препарата с реализации на рынке, у НКО должна быть возможность сделать это своими силами или создать условия, чтобы решить этот вопрос оперативно и эффективно. Национальные контрольные органы обязаны предоставить информацию фирмам-изготовителям, импортерам и торговым агентам, а также пользователям вакцин об особенностях

ситуации или условиях, послуживших основанием для уведомления НКО о целесообразности отзыва препарата. К возможным причинам отзыва можно отнести следующие:

- проблема с качеством, проблема с препаратом, проблема с условиями хранения, проблема с этикетированием или поступление жалобы подобного рода;
- побочная реакция, связанная с препаратом;
- истечение срока годности препарата.

Однако, решение о необходимости отзыва препарата должно приниматься в зависимости от каждого конкретного случая.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Руководствуясь условиями выдачи лицензии, НКО обязаны потребовать от фирм-изготовителей, импортеров или торговых агентов ведение инвентарного учета сети распределения всех препаратов. Информация об этом по просьбе НКО должна быть немедленно предоставлена его сотрудникам. Если НКО предстоит принять решение об отзыве препарата, то у него должен быть регулярно обновляемый список получателей препарата, чтобы специалисты НКО поддерживали полученный список в рабочем состоянии.
- Подготовьте указания для закупочных организаций (например, для программ иммунизации, обеспечивающих распределение вакцин) об ответственности последних за поддержание такого списка в рабочем состоянии, а также за предоставление списков получателей на случай отзыва препарата.
- Должен быть определен порядок действий и форма отчетности по вопросам уведомления сторон, причастных в течение конкретного отрезка времени к той или иной проблеме, которая может стать причиной отзыва.
- НКО следует подготовить перечень связанных с отзывом условий и обстоятельств и информировать фирмы-изготовители, импортеров и руководство программы по иммунизации о сфере их ответственности в этой связи. Со своей стороны, фирмы-изготовители также обязаны довести до сведения НКО, в пределах юрисдикции которых данный препарат лицензирован, все случаи отзыва препарата, которые имели место в других странах.
- Порядок отзыва препарата фирмами-изготовителями подлежит оценке и одобрению еще на этапе лицензирования (см. модуль по лицензированию).
- Подготовьте указания и отчетную форму для конечных пользователей вакцины в целях документального оформления возврата препарата. Следует отпечатать специальные этикетки для маркировки отозванных поставок продукции. К наиболее часто приводимым сведениям можно отнести следующее:
  - заявка на отзыв, поступившая от ...
  - дата получения заявки
  - причина возврата
  - наименование препарата
  - объем грузовой единицы и количество доз в каждой единице

- фирма-изготовитель
  - номер серии
  - срок годности
  - дата закупки
  - отправитель: название и адрес
  - число поступивших грузовых единиц
  - число использованных грузовых единиц
  - число отбракованных единиц (при наличии таковых, укажите причину)
  - число грузовых единиц, оставшихся для возврата
  - отгружены по адресу
  - дата отгрузки
  - количество ящиков
  - подтверждение использования «этикетки отзыва»
  - подпись ответственного лица.
- Установите контакты с НКО в других странах в целях обмена информацией об отзывах препаратов.

#### **4. Механизм, подтверждающий факт уничтожения различных серий препарата и система документального оформления предпринятых мер (все страны)**

##### *А. Дискуссия*

В случае отзыва препарата или по истечении срока годности серий препарата еще на этапе их хранения на складе должен быть механизм, с помощью которого НКО может иметь гарантию того, что серии препарата уничтожены и оформлена документация, подтверждающая свершившийся факт. Специалистам НКО следует разработать отчетные формы с указанием необходимой информации и распространить их среди всех фирм-изготовителей, импортеров и программ иммунизации. Такие конечные потребители, как клиники и больницы, должны получить информацию о том, что препарат с истекшим сроком годности подлежит возврату отправителю для уничтожения.

##### *Б. Практические рекомендации*

- Подготовьте внутренний документ НКО с перечнем требований, предъявляемых к уничтожению препарата и порядку рассылки уведомления об этом.
- Подготовьте для конечных пользователей указания и отчетные формы по документальному оформлению процедуры уничтожения препарата и предоставлению заполненных форм в НКО.
- К наиболее часто приводимым сведениям можно отнести следующее:
  - наименование препарата

- объем грузовой единицы и количество доз в каждой единице
- фирма-изготовитель
- номер серии
- срок годности
- дата закупки
- отправитель: название и адрес
- число поступивших грузовых единиц
- число использованных грузовых единиц
- число отбракованных единиц (при наличии таковых, укажите причину)
- число грузовых единиц, оставшихся для уничтожения
- дата, время и метод уничтожения **или** порядок этикетирования, адрес и дата отгрузки в случае возврата для уничтожения
- подпись ответственного лица
- подпись лица, удостоверяющего факт уничтожения препарата, если это происходит на месте.

## 5. Соответствующий уровень компетентности персонала (все страны)

### A. *Дискуссия*

Национальный орган стандартизации и контроля биологических препаратов должен быть укомплектован штатными сотрудниками, обладающими высоким уровнем квалификации и большим опытом в области контроля за биологическими препаратами, а также специалистами по таким дисциплинам, как биохимия, биология, фармация, микробиология и инфекционные болезни. Уровень квалификации и практический опыт персонала должен соответствовать его функциональным обязанностям и проводимым мероприятиям, а также тому набору препаратов, которые подлежат контролю.

Подключение к работе высококвалифицированных независимых экспертов и консультативных комитетов является совершенно необходимым, если есть потребность в конкретной технической информации, клинических рекомендациях или в соответствующем уровне компетентности. Кроме того, НКО могут понадобиться услуги в проведении испытаний, которые может обеспечить подходящая лабораторная база (см. модули по лицензированию и обеспечению доступности лабораторных исследований). Специфика помощи со стороны экспертов и консультантов будет зависеть от уровня компетентности штатных сотрудников, а также от конкретного перечня препаратов, подпадающих под нормативный контроль.

Помимо чисто технических проблем, решением которых приходится заниматься контрольным органам, последние выполняют и целый ряд административных обязанностей. В распоряжении НКО должно быть достаточное число штатных сотрудников для выполнения таких задач, как подготовка методических рекомендаций для фирм-изготовителей и пользователей (например, рекомендаций по формату и содержанию подшивки документов по лицензированию),

распространение информации, обработка и систематизация входящих документов, определение внутреннего порядка действий, отслеживание заявочной документации и корреспонденции, оформление лицензий, продление сроков действия разрешительных свидетельств, обеспечение работы справочной библиотеки, организация учебных мероприятий и т.д.

Вновь создаваемые НКО будут в основном заниматься решением административных вопросов. Не стоит рассчитывать на то, что контрольный орган с незначительным числом штатных сотрудников будет иметь достаточный технический потенциал, чтобы самостоятельно заниматься абсолютно всеми контрольными функциями, – тем не менее, такие органы могут не сомневаться в качестве препаратов, которые были лицензированы (и, соответственно, прошедшие оценку) в стране происхождения, где работает авторитетный и эффективный НКО со штатом опытных консультантов и экспертов. Плодотворная, заслуживающая доверия деятельность НКО будет зависеть от тщательно спланированных мероприятий и ответственного отношения к выполнению административно-контрольных функций со стороны персонала, обладающего должным уровнем квалификации, и удачно подобранного коллектива экспертов.

Наряду с этим следует также принимать во внимание знание сотрудниками иностранных языков. Поступающие из других стран документы по лицензированию и оформлению разрешений на выпуск серии препарата далеко не всегда будут переведены на местный язык, в связи с чем очень важно, чтобы административно-технический персонал, члены консультативных комитетов и эксперты владели, как минимум, навыками чтения и понимания документов, составленных на других, наиболее распространенных языках. Специалистам НКО могут понадобиться переводы на местный язык отдельных разделов из подшивки документов по лицензированию, подлежащих утверждению; однако, вряд ли можно будет обеспечить перевод информационных материалов, поступающих от других НКО.

Все вышеперечисленное можно с успехом претворить в жизнь, если имеется действующий орган стандартизации и контроля лекарственных средств с большим опытом в решении административных вопросов и с достаточным потенциалом для выполнения и такой задачи, как регламентирование вакцин (11).

## ***Б. Практические рекомендации***

- Проанализируйте потенциал органа стандартизации и контроля лекарственных средств в плане его расширения для выполнения такой задачи, как регламентирование вакцин (см. конкретный пример, связанный с созданием целевой группы – п. 11 в разделе «Справочные материалы»).
- Оцените потенциальные возможности сотрудников и уточните уровень их квалификации и практического опыта.
- Обеспечьте должную расстановку штатных сотрудников.

- Уточните уровень компетентности членов действующих консультативных комитетов по лекарственным средствам.
- Составьте список специальных вопросов, с которыми необходимо ознакомиться для проведения экспертизы лицензий на вакцины, что позволит повысить компетентность персонала НКО до необходимого уровня.
- Установите контакты с НКО в других странах, чтобы выяснить, какие органы могут предложить свою помощь в решении некоторых вопросов регламентирования.

## **6. План институционального развития (все страны)**

### *А. Дискуссия*

Персоналу вновь создаваемых органов стандартизации и контроля вакцин и других биологических препаратов потребуются дополнительный инструктаж, чтобы хорошо разбираться в административных и управленческих вопросах, связанных с анализом заявочной документации, проведением технической и клинической оценки в связи с лицензированием и выполнением обязанностей на этапе после выдачи лицензий. В отдельных случаях специалисты будут иметь определенный опыт, который они приобрели, являясь сотрудниками органа стандартизации и контроля лекарственных средств. Так или иначе, каждый член коллектива такого органа обязан пройти соответствующий курс обучения и принять участие в учебном семинаре по отработке практических навыков по административным и техническим аспектам лицензирования и вопросам контроля вакцин и биологических препаратов.

Со временем диапазон регламентирующих требований и функций приобретает новые черты под воздействием научно-технического прогресса, появления на рынке новых препаратов, а также вследствие непрерывного совершенствования руководств в таких сферах деятельности, как надлежащая практика организации производства, надлежащая практика проведения клинических испытаний (GCP), надлежащая практика проведения лабораторных исследований (GLP) и методы производства и тестирования существующих препаратов. Чрезвычайно важным представляется непрерывное обучение сотрудников НКО, чтобы они могли шагать в ногу со временем и успешно справляться со своими служебными обязанностями.

В связи с этим должен быть составлен план подготовки кадров по вопросам институционального развития в целях уточнения потребностей, целей и графика организации профессионального обучения, определения тематики возможных учебных курсов и создания такой атмосферы, при которой каждый сотрудник, обучавшийся на курсах усовершенствования специалистов, передавал бы свои знания и опыт остальным членам коллектива. По сути дела, обучение своих коллег представляется полезным занятием. Это весьма эффективная форма обучения как для сотрудника, который делится информацией со своими коллегами, так и для всего коллектива, который подключается к процессу обучения.

## **Б. Практические рекомендации**

- Составьте план проведения учебных курсов по вопросам регламентирования, предусмотрев участие в:
  - конференциях;
  - специальных курсах, проводимых на базе других НКО;
  - учебных курсах в рамках Глобальной сети ВОЗ по подготовке специалистов (GTN) (см. web-узел ВОЗ в разделе «Справочные материалы»); и
  - других учебных мероприятиях ВОЗ (21).
- Пригласите специалистов из других НКО.
- Определите возможные страны, которые согласятся принять на несколько месяцев одного или двух специалистов для прохождения стажировки в НКО с целью углубленной подготовки по вопросам нормативного контроля.
- Определите кандидатуры консультантов с большим опытом работы по различным аспектам регламентирования, с которыми можно будет заключать контракты на проведение краткосрочных или долгосрочных курсов подготовки специалистов на местах.
- Включите вышеупомянутые мероприятия в план подготовки кадров.
- Стандартная форма плана профессионального обучения, подготовленная специалистами GTN как составная часть процесса оформления заявок в рамках сети, служит методическим руководством для разработки учебного плана:
  - Из каких источников поступают запасы вакцин для нужд страны:  через учреждение системы ООН  прямые закупки  местное производство?
  - Какие основные функции контроля распространяются на используемые в стране вакцины?
    - a)  формализованные критерии по лицензированию вакцин
    - b)  постмаркетинговый надзор за поствакцинальными побочными реакциями и эффективностью вакцинации
    - c)  выпуск вакцин по отдельным сериям
    - d)  проведение испытаний готового препарата в условиях аккредитованной лаборатории
    - e)  регулярные контрольные проверки на соответствие GMP
    - f)  использование результатов клинических испытаний при выработке решений в связи с лицензированием.
- Разработайте блок-схему, с помощью которой можно будет проследить распределение основных функций нормативного контроля на уровне учреждения, представив эффективность работы в виде отдельных показателей (11);
  - Обозначьте недостающие компоненты государственной системы стандартизации и контроля на современном этапе.
  - Какие *актуальные направления* деятельности вашего учреждения можно будет откорректировать посредством участия в учебных мероприятиях?

- Составьте комплексный план по решению всех перечисленных задач и определите, что для этого требуется.
  - Какие *положительные стороны* в деятельности учреждения можно усовершенствовать путем организации дополнительных учебных мероприятий?
  - Перечислите конкретные вопросы, по которым следует организовать обучение. Какие курсы или учебные занятия можно предложить? В каких рекомендациях ощущается потребность? Стоит ли увеличивать численность персонала? Какой уровень квалификации и компетентности необходимо обеспечить?
  - Сотрудники каких категорий и кто персонально должен участвовать в учебных мероприятиях? На каком конкретном курсе/курсах? Каким образом профессиональная подготовка таких сотрудников связана с занимаемой должностью?
  - Составьте планы проведения учебных занятий непосредственно в учреждении после возвращения сотрудников, командированных на учебные курсы.
  - Уточните, какие необходимы средства и помощь со стороны руководства.
  - Опишите планы непрерывного профессионального обучения, предусмотрев проведение внутренних семинаров, обсуждение результатов служебных командировок, участие в международных совещаниях, организацию обучения для новых сотрудников и т.п.
- Заручитесь поддержкой и одобрением со стороны руководства. Потребуется адекватное финансирование и выделение соответствующих средств.
  - Создайте систему учета всех учебных мероприятий.
  - Если в стране уже работает орган стандартизации и контроля лекарственных средств, но последний нуждается в наращивании своего кадрового потенциала по вопросам лицензирования и контроля вакцин и других биологических препаратов, то для разработки плана профессиональной подготовки в порядке консультации можно обратиться к рекомендуемой ВОЗ модели в публикации *Regulation of vaccines: building on an existing Drug Regulatory Authorities (Нормативный контроль вакцин на основании опыта действующих органов стандартизации и контроля лекарственных средств) (11)*. В соответствии с этой моделью предлагается учредить целевую группу по учету необходимых требований и планированию внедрения в практику мероприятий по контролю вакцин помимо уже существующей системы лекарственного контроля.

# Модуль 2:

## ЛИЦЕНЗИРОВАНИЕ

### Введение

Лицензирование (также именуемое как «разрешение на маркетинг» или «регистрация») представляет собой механизм предварительного квалификационного отбора вакцины (еще до ее использования в стране, выдающей лицензию) и предприятия(ий), на базе которого(ых) она выпускается. Данная процедура оформляется национальным контрольным органом или его официальным представительством в стране, предоставляющей лицензию.

Связанные с этим задачи могут быть успешно выполнены только в том случае, если: существует система обязательного лицензирования/выдачи разрешительных свидетельств на все препараты и промышленные предприятия; все стадии технологического процесса находятся под контролем квалифицированного персонала; помимо лицензирования функционирует эффективная система контрольных проверок; и обеспечены условия для исполнения действующего законодательства (20).

Поэтому, НКО должен быть наделен следующими полномочиями:

- выдача, пересмотр и отзыв лицензий на биологические препараты на основании критериев качества, безопасности и эффективности;
- создание гарантий для дальнейшего безопасного и эффективного использования препарата путем контроля всего процесса этикетирования (включая упаковочные листки-вкладыши) и каналов его поставки в соответствии с условиями предоставления лицензии на препарат;
- проведение контрольных проверок и лицензирование всех производственных помещений фирмы-изготовителя и агентов по импорту (и других дистрибьюторских компаний, когда это применимо) в целях создания гарантии того, чтобы они удовлетворяли соответствующим нормативным требованиям (17).

Любая вакцина, независимо от фирмы-изготовителя, подлежит оценке с тем, чтобы точно знать, что: (i) промышленное предприятие соответствует правилам надлежащей практики организации производства; (ii) имеются достаточно подробные свидетельства того, что производственный процесс и системы контроля обеспечивают высокое качество сырья, промежуточных продуктов и готовой продукции; (iii) ретроспективные данные, полученные в процессе доклинических и клинических испытаний, маркетинга и анализа побочных реакций, подтверждают безопасность и эффективность препарата для его использования среди целевой

группы населения; и (iv) принципы этикетирования и информация, приведенная в упаковочном листке-вкладыше, соответствуют принятым в стране требованиям. Оформленная лицензия – это юридический документ, подтверждающий факт соответствия всем установленным требованиям и подробно излагающий условия работы с конкретным препаратом на рынке. Сама фирма-изготовитель необязательно должна быть обладателем лицензии – в роли лицензиара может выступать местный торговый агент фирмы или агент по импорту. В любом случае, необходимо иметь данное под присягой письменное показание (аффидевит), которое подтверждает факт правомерности действий лица, обратившегося с ходатайством о выдаче лицензии от имени фирмы-изготовителя.

Индикаторы, перечисленные ниже, отражают весь диапазон регламентирующей деятельности и процедур, которые являются основными для такой важной функции, как лицензирование вакцин. Все названные индикаторы применимы к странам-производителям вакцин, некоторые индикаторы касаются лишь стран, приобретающих вакцины для своих нужд, и совсем незначительное количество индикаторов актуальны для стран, которые пользуются вакцинами, прошедшими квалификационный отбор для поставок через учреждения системы ООН. Эти индикаторы могут использоваться в целях самооценки деятельности НКО в области лицензирования и уточнения потребностей в профессиональном обучении персонала НКО. ВОЗ также пользуется этими индикаторами в следующих случаях: при оценке работы НКО страны-производителя при квалификационном отборе вакцин, предлагаемых для закупки через учреждения системы ООН; и при проведении внешней оценки деятельности НКО по заявкам стран.

Дискуссионные материалы по каждому из этих индикаторов заимствованы из методической документации ВОЗ. Некоторые из них предназначены для оценки ситуации с фармацевтическими препаратами в целом, поскольку многие аспекты лицензирования одновременно касаются как химических, так и биологических препаратов. В отдельных публикациях из приведенного списка справочных материалов говорится исключительно о биологических препаратах.

### **Индикаторы: процесс лицензирования**

- **Проведение оценки как производственной базы, так и препаратов в связи с лицензированием** (все страны).
- **Наличие единого стандарта для оценки как импортных, так и отечественных вакцин** (страны-производители вакцин).
- **Методические рекомендации по предоставлению необходимой производственно-технической документации** (все страны).
- **Методические рекомендации по оценке соответствия правилам GMP** (все страны).
- **Установленный порядок рассмотрения заявок на выдачу лицензий** (все страны).
- **Критерии отступления от общепринятого процесса рассмотрения заявок** (все страны).

- **Методические рекомендации по пересмотру лицензий** (все страны).
- **Критерии определения персонального состава и использования комитетов экспертов** (все страны).
- Проведение соответствующих консультаций между фирмами-изготовителями и НКО до подачи заявки (страны-производители вакцин).
- **Перечень лицензированных препаратов и фирм-изготовителей** (все страны).

В связи с рассмотрением этого модуля будет представлен дискуссионный материал по всем индикаторам процесса лицензирования, которые касаются стран-импортеров вакцин (см. выше индикаторы, выделенные жирным шрифтом).

## **1. Проведение оценки как производственной базы, так и препаратов в связи с лицензированием (все страны)**

### *А. Дискуссия*

Очень важно, чтобы в связи с лицензированием любой вакцины оценке подвергались не только производственные мощности, но и процессы производственного контроля и контроля качества. Вакцина против возбудителя конкретного заболевания может быть изготовлена разными методами, с использованием различных штаммов микроорганизма, в разных условиях, при разных объемах производства и с использованием технологического оборудования различного типа. На качество вакцины может повлиять целый ряд факторов, в том числе и такие, как качество производственной базы для изготовления препарата, местонахождение и компоновка производственных участков, качество эксплуатируемого оборудования и его техническое обслуживание и ремонт, контроль состояния воздушной среды и влажности, последовательность операций технологического процесса, численность занятого на производственных участках персонала, близость по расстоянию к другим промышленным объектам, эксплуатация производственных линий по серийному принципу (выпуск разных вакцин на том же производственном участке по скользящему графику) и транспортировка промежуточных продуктов от одного агрегата к другому. Поскольку биологические производственные системы обладают характерной изменчивостью производственного процесса, даже если технология производства остается неизменной, чрезвычайно важно проводить оценку не только готовой продукции, но и всего производственного процесса. Кроме того, необходимо наглядно показать, что любая вакцина, выпущенная предприятием со сложившейся технологией производства, является по результатам проведения контролируемых исследований или полевых испытаний безопасной и эффективной и обладает должной иммуногенностью. Было бы опрометчиво предположить, что вакцина, выпущенная другой фирмой-изготовителем или по другому методу (даже если при этом обеспечены те же технические условия для лабораторных испытаний и получены такие же результаты), в клинической практике будет обладать идентичными параметрами безопасности, иммуногенности и эффективности.

На этапе внедрения в стране системы лицензирования уже могут фигурировать какие-то препараты в торговых сделках на открытом рынке и/или на рынке с ограниченным числом участников. Следует позаботиться о том, чтобы в процессе становления системы лицензирования не было сбоев в снабжении вакцинами, и предусмотреть выдачу временных лицензий на уже распространяемые вакцины и биологические препараты, подлежащие стандартизации и контролю (см. ниже раздел 5).

Специалисты любого НКО должны со всей ясностью понимать, что непреложным условием оформления лицензии является проведение оценки как препарата, так и его фирмы-изготовителя. (По мнению ВОЗ, сам факт включения какого-либо препарата в перечень зарегистрированных препаратов не может служить основанием считать его лицензированным).

### ***Б. Практические рекомендации***

- Разработайте и опубликуйте требования, предъявляемые к лицензированию, включая проведение оценки как производственных мощностей, так и препарата(ов) (см. раздел 2).
- Составьте перечень фигурирующих в настоящее время на рынке препаратов, на которые необходимо оформить лицензии.
- Наведите справки о тех, кому разрешено выступать в качестве обладателей лицензий, и если это не фирма-изготовитель, уточните их взаимоотношения с фирмой, а также сферу ответственности за конкретный препарат.
- Разработайте стандартную форму лицензии, предназначенную для обладателя лицензии, фирмы-изготовителя (при наличии различий), препарата, каждой технологии приготовления и формы лекарственного средства, а также для промышленного(ых) предприятия(ий). Наличие отдельных лицензий на каждый препарат и на его фирму-изготовителя не является обязательным, однако не должен вызывать сомнений тот факт, что как препарат во всех его формах, так и предприятие, на базе которого он выпущен, прошли экспертизу.
- Разработайте методические рекомендации для фирм-изготовителей, обратив их внимание на то, что оценка вакцинного препарата в связи с лицензированием будет основываться на данных анализа досье на препарат (см. ниже раздел 4), а выданная лицензия должна быть одобрена НКО страны-поставщика.
- Разработайте методические рекомендации для фирм-изготовителей, обратив их внимание на то, что оценка производственного предприятия будет основываться не только на информации о предприятии, приведенной в заявочной документации, но и на результатах контроля выполнения правил GMP. Такая проверка, если это целесообразно, может быть проведена на месте сотрудниками НКО страны-импортера, и/или эта процедура может быть реализована в форме официального признания правил GMP и сертификатов соответствия/заключений о соблюдении правил GMP, полученных от НКО страны происхождения.
- Включите такие положения в текст лицензионного соглашения, благодаря которым будет обеспечена модернизация производственной базы и обновление

препарата с тем, чтобы такая информация своевременно пересматривалась и соответствовала условиям предоставления лицензии.

- Определите порядок и сроки введения системы лицензирования и опубликуйте эту информацию; установите правила выдачи временных лицензий на препараты, уже распространяемые на рынке (см. ниже раздел 5).
- Составьте сетевой график проведения обзоров и лицензирования.

## **2. Методические рекомендации по предоставлению необходимой производственно-технической документации (все страны)**

### *А. Дискуссия*

В странах, где налажено производство вакцин, процесс лицензирования обуславливает проведение всеобъемлющей оценки и одобрения полученных результатов на уровне НКО. Если странам-импортерам необходимо закупить препараты, которые не прошли экспертизу или не были лицензированы НКО страны происхождения, или есть сомнения в качестве проведенного обзора, то НКО страны-импортера обязан также провести всестороннюю оценку производственной базы и препарата прежде, чем выдать лицензию. С этой целью сотрудники НКО или члены комитетов экспертов должны провести детальный обзор:

- набора технической документации по химическим и производственным процессам и системе контроля со стороны фирмы-изготовителя;
- результатов проведения оценки соответствия нормам GMP, включая инспектирование производственных мощностей;
- результатов исследований на животных и человеке, подтверждающих безопасность и эффективность препарата;
- информации, указанной на этикетках и упаковках, содержания листов-вкладышей и других требований административного порядка.

При этом также может быть предпринято тестирование или проведена оценка выборочных серий вакцины.

Фирмы-изготовители вакцин обязаны выпускать продукцию в соответствии со своими национальными регламентами и различными международными рекомендациями, имеющими силу в странах, в которые они экспортируют свои препараты. Такие фирмы руководствуются опубликованными регламентирующими положениями и методическими рекомендациями в целях разработки и внедрения методик организации производства и контроля, планирования и/или эксплуатации своих производственных мощностей, проведения соответствующих вспомогательных исследований и представления документации согласно принятому формату и принципам построения содержательной части. Национальные контрольные органы стран-производителей вакцин и ВОЗ опубликовали регламентирующие положения и методические рекомендации для фирм-изготовителей, в которых представлены точные сведения о характере

информации и степени ее детализации при оформлении заявочных документов, отражающих положение дел в сфере производства, контроля качества, проведения доклинических (исследования на животных и *in-vitro*) и клинических испытаний, а также в практике этикетирования. Информацию, предоставляемую этими контрольными органами, можно расценивать как общие методические указания, касающиеся всех лекарственных средств и биологических препаратов и некоторых вакцин в целом. В своей серии технических докладов (TRS) ВОЗ сформулировала конкретные требования, предъявляемые к производству и контролю качества вакцин (31-44). В других публикациях для промышленности изложены методические рекомендации для фирм-изготовителей по надлежащей практике организации производства (22-26). Небольшие страны, которым еще предстоит внедрить в практику свои руководства по лицензированию, при формулировании собственных требований могут воспользоваться всевозможными материалами по национальным и международным системам лицензирования (49-60).

При лицензировании, как диктуют юридические требования, следует указывать сроки и график проведения инспекций на предмет соответствия GMP, которые являются необходимыми для оформления лицензий и продления сроков действия разрешительных свидетельств (см. раздел 3), и приводить положения по пересмотру лицензии в случае каких-либо изменений (см. раздел 6).

Инструкции такого рода для фирм-изготовителей по подготовке заявки на биологический препарат и представлению ее на рассмотрение могут выходить в форме различных документов – требований, регламентирующих положений, методических рекомендаций и вопросов по существу. С содержанием многих из этих документов можно ознакомиться напрямую (Австралия, Канада, Европейский союз (ЕС), США, 50-52, 54, 58-60), к тому же ряд документов можно загрузить на персональный компьютер через web-узлы (см. адреса web-узлов в разделе «Справочные материалы»).

Стандарты, принятые страной-импортером, должны быть изложены в письменной форме и должны состоять как из общих стандартов, так и стандартов на изделие по каждому импортируемому биологическому препарату.

Такие стандарты должны базироваться на современных стандартах, например на тех, информацию о которых можно запросить через ВОЗ, и, по мере возможности, должны быть приведены в соответствие со стандартами, принятыми другими странами (17).

В общих методических указаниях по оформлению заявок дается подробное описание формата и содержательной части заявочных документов. В специальных рекомендациях изложен перечень технических требований, предъявляемых к отдельным препаратам (вакцинам, препаратам, полученным путем биотехнологии, ассоциированным вакцинным препаратам и т.п.) или к различным аспектам производственных процессов (стерильному розливу, процессам стерилизации), производственным помещениям и коммуникациям (системам подачи воздуха и

воды, процессам очистки); здесь также представлена другая тематика, связанная с GMP, и перечислены требования, предъявляемые к проведению доклинических и клинических испытаний. Многие страны разработали свои рекомендации, а некоторые другие стали руководствоваться требованиями, принятыми государствами-членами Европейского союза. Требования, сформулированные в методических рекомендациях и публикациях ВОЗ из серии технических докладов, предназначены для стран с тем, чтобы последние обращались к ним как к справочному материалу, внедряли в практику или воспользовались такими требованиями в качестве образца (21-44). Кроме того, ВОЗ занимается разработкой типовых сертификатов соответствия, используемых при лицензировании, оказывая странам методическую помощь в вопросах внедрения (или совершенствования) действующей практики лицензирования (15, 18).

В разных странах документ, оформляемый в связи с получением разрешения на реализацию нового лекарственного препарата, принято называть по-разному. Это зависит от конкретных определений терминов, упоминаемых в законах и нормативных актах, действие которых распространяется на препарат или тип препарата в отдельно взятой стране. Например, в США процедура подачи документов на регистрацию биологического препарата именуется как заявка на лицензирование биологических препаратов (BLA); в Европейском союзе и Австралии этот процесс сводится к оформлению разрешения на торговые операции; в Канаде это происходит в форме подачи документов на регистрацию новых лекарственных средств (NDS). В пределах каждой юрисдикции приняты свои требования, касающиеся не только конкретного набора технических, доклинических и клинических данных, которые должны быть отражены в досье, но и формата, стиля изложения информации и представления документов – в виде распечатки на бумаге и/или в электронной форме. Объем необходимой информации и данных, в сущности, одинаков для Австралии, Канады, Европейского союза и США (50-52, 54, 58-60). При составлении методических рекомендаций по оформлению заявок на лицензирование можно воспользоваться этими документами в справочных целях.

Краткое изложение конкретной информации, рекомендуемой ВОЗ для включения в набор заявочных документов на получение лицензии на биологический препарат, приводится ниже (17):

- Информация о производственном предприятии (эту информацию также называют как «досье основной производственно-технической документации»):
  - персонал: уровень квалификации, опыт практической работы, оргструктура, подотчетность, графики проведения и журналы учета учебных мероприятий;
  - местонахождение и конструкция здания(й), используемого(ых) под производственный участок и для размещения администрации;
  - поток сырьевых материалов и готовой продукции и маршруты движения персонала по территории предприятия;

- помещения для лабораторных животных;
  - системы подачи воздуха, воды и пара и система энергоснабжения;
  - канализация и система удаления отходов;
  - сегрегация технологических операций;
  - перечень основного оборудования;
  - график технического обслуживания и профилактического ремонта оборудования и обслуживание зданий;
  - порядок и график проведения уборок и меры контроля;
  - принципы обеспечения качества и контроля качества;
  - складские и карантинные помещения и порядок обращения с сырьевыми материалами, упаковочными материалами, неокончательно переработанными и не расфасованными материалами, а также с готовой продукцией;
  - процедуры валидации;
  - системы ведения документации и учета запасов;
  - установки и процедуры этикетирования и упаковки готовой продукции;
  - порядок отзыва и возврата продукции;
  - наличие сертификата соответствия GMP (13, 18) или заключения от страны происхождения о том, что фирма-изготовитель прошла инспектирование и удовлетворяет правилам GMP (если это не было сделано или такого заключения нет, то условием выдачи лицензии должна быть контрольная проверка).
- Информация о продукции:
    - информация об исходных материалах (например, микроорганизмах, клеточных культурах и т.д.), в том числе об их характеристиках, а также о проводимых анализах в целях демонстрации их соответствия техническим требованиям;
    - описание мероприятий по обеспечению холодовой цепи;
    - информация о сырьевых и упаковочных материалах, в том числе об их характеристиках, а также о проводимых анализах в целях демонстрации их соответствия техническим условиям;
    - информация о технологии производства, включая описание используемых систем посевного материала и клеточного субстрата наряду с характеристикой неокончательно переработанных и не расфасованных материалов, готовой продукции и проводимых анализов в целях демонстрации их соответствия техническим условиям;
    - аргументация в пользу стабильности параметров производства, для чего, как правило, следует получить результаты анализов как минимум по трем последовательным партиям продукции приемлемого качества, а в идеальном случае – по разным сериям полуфабриката, которые по своему объему предположительно соответствуют достигнутому уровню производительности;
    - любое предложение по повторной переработке продукции;

- результаты анализов на устойчивость препарата, позволяющие установить допустимый период его хранения на складе при определенных условиях;
- этикетки и упаковочные листки-вкладыши;
- документация, лежащая в основе организации процессов производства и методики контроля, включая описание стандартного порядка действий (СПД) и протоколы с подробными данными о порядке проведения испытаний серийной продукции и контроля качества;
- результаты проведения доклинических исследований;
- данные клинических испытаний;
- список стран, одобряющих препарат для использования.

Если в лицензии, выданной НКО страны-импортера, как предварительное условие оговорено обязательное лицензирование в стране происхождения поступающей по импорту вакцины, то фирма-изготовитель обязана подготовить и представить заявочный документ, который по своему формату соответствует принятому в данной стране. Страна-импортер должна определиться относительно того, является ли обязательным соответствие государственному образцу принятых в стране требований, предъявляемых к документам по лицензированию, и необходим ли их официальный перевод на местный язык, или же страна согласна рассматривать заявочные документы, составленные в другом(их) формате(ах) и на другом(их) языке(ах). При принятии таких решений следует учитывать потенциальные возможности сотрудников и экспертов анализировать документацию на других языках, а также то, смогут ли фирмы-изготовители обеспечить подготовку всего набора документов одновременно на многих языках.

ВОЗ опубликовала материал “Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies” (Процедура оценки приемлемости вакцин для их возможной закупки учреждениями системы Организации Объединенных Наций), в котором представлен порядок проведения оценки пригодности вакцин в принципе для закупки (7). Результатом успешного проведения такой оценки может оказаться включение предложенной вакцины в государственный перечень вакцин, прошедших квалификационный отбор.

- Процесс проведения оценки предполагает следующее:
  - i) Представление сводного досье на препарат. Требования, предъявляемые к комплектации документов на препарат, таковы:
    - состав вакцины;
    - план расположения производственных мощностей;
    - организационная структура компании;
    - копия соответствующих государственных требований, предъявляемых к организации производства;
    - штатное расписание производственного отдела, отделов контроля качества и обеспечения качества, включая информацию об уровне профессиональной подготовки персонала;

- копия оригинала регламентирующего разрешения, выданного НКО страны происхождения;
- перечень стран, где данный препарат зарегистрирован и в настоящее время реализуется в торговой сети заявителем или любой другой уполномоченной организацией;
- данные клинических испытаний, свидетельствующие о безопасности и эффективности вакцины среди целевой группы населения в той дозировке и в соответствии с тем календарем прививок, которые рекомендованы для национальных программ иммунизации;
- дополнительные данные о реактогенности вакцин или недостаточной эффективности, которые стали очевидными в результате проведения постмаркетингового надзора;
- блок-схема технологического процесса с подробным описанием соответствующих технологических этапов; по рекомбинантным вакцинам следует дать описание конструкции рекомбинантного вектора;
- подробное изложение используемых методов контроля качества (а) в процессе производства и (б) в отношении готовой продукции: в это описание следует включить соответствующие характеристики исходных материалов и генных препаратов, если это применимо;
- технические требования, предъявляемые к качеству на разных этапах производственного процесса и получения готовой продукции.

Информация, которая, по мнению ВОЗ, должна быть отражена в досье, может быть положена в основу документации, необходимой для оформления лицензии в отдельных странах, закупающих вакцины через ЮНИСЕФ или другие учреждения системы ООН. Если требуется представить другой набор документов для лицензирования вакцины в зависимости от канала ее поступления (например, через учреждение системы ООН), в формализованных методических рекомендациях по лицензированию должны быть четко оговорены соответствующие условия.

- ii) Стабильность результатов тестирования параметров готовой продукции. Еще одним общим требованием в отношении лицензирования и проведения по линии ВОЗ квалификационного отбора является предоставление пробных образцов вместе со сводными протоколами сопровождения серий препарата по 3-5 партиям продукции, чтобы наглядно продемонстрировать стабильность параметров производства. При выпуске однокомпонентной вакцины такое требование обычно распространяется на серии готового препарата, составленные из последовательных серий полуфабриката. Такой подход применим к тем вакцинам, многие серии которых в виде конечного продукта составлены из крупных не расфасованных партий препарата. Если же это лиофилизированная вакцина, то тот же принцип распространяется на несколько серий лиофилизированной вакцины, сформированных из нескольких разных серий полуфабриката. Когда речь идет об

ассоциированной вакцине, ее отгрузочные партии должны иметь исчерпывающие паспортные данные – обычно вышеупомянутое требование распространяется на готовый продукт в виде последовательных серий полуфабриката, однако это зависит от типа препарата и его компонентов. В любом случае, разновидность производственного процесса будет определять оптимальные методы забора проб для демонстрации стабильности параметров производства.

В результате анализа рабочей документации НКО стран-производителей, которые имеют свою сеть лабораторий, вправе протестировать эти серии препарата для проведения оценки при лицензировании. В странах, импортирующих препараты через учреждения системы ООН, контрольные органы с малой численностью сотрудников могут быть уверены в устойчивости параметров производства продукции, поскольку соответствующие испытания проводятся еще на этапе квалификационного отбора в назначенных ВОЗ лабораториях. Что же касается серий препаратов, лицензированных и выпущенных в стране происхождения, но не поставляемых через учреждения системы ООН, то адекватность результатов испытаний на стабильность технологических параметров может проверить НКО страны-импортера на основании данных, представленных в разрешительном документе. Если обязательность тестирования затребована страной-импортером, то необходимо обеспечить проведение испытаний в подходящей для этой цели лаборатории (см. модуль 4 по обеспечению доступности лабораторных исследований).

Несмотря на то, что изложенные в заявочной документации технические и клинические аспекты служат при лицензировании основанием для проведения оценки качества, безопасности и эффективности, может также потребоваться и другая обязательная документация, в том числе такая, как стандартные формы заявок, письма о сертификации или формы, удостоверяющие точность и полноту представленных данных и экспертных заключений, необходимый формат и стиль составления заявочных документов, сводные формы предоставления документации и заключения экспертов. Контрольные органы занимаются выпуском стандартных форм заявок, где обозначен конкретный объем информации, которая должна сопровождать технические и клинические данные. На форме заявки принято указывать сведения об исполнителе или ответственном лице от фирмы-изготовителя, импортера или от торгового агента.

Регламентирующие положения, нормативные требования и методические рекомендации, публикуемые ведущими странами-производителями, отражают состояние систем, которые функционируют уже в течение длительного времени при поддержке законодательной структуры, давно сформировавшихся национальных контрольных органов и лабораторной сети, фирм-изготовителей с успешно работающими отделами правового регулирования, профессиональных ассоциаций по нормативному контролю и частных компаний, предоставляющих услуги по вопросам регламентации. В случае вновь создаваемых контрольных органов ситуация складывается иным образом, так как на начальном этапе

процесса лицензирования им приходится сталкиваться с трудностями. Фирмы-изготовители и уполномоченные агенты должны быть заблаговременно информированы о предстоящей работе, крайних сроках и административных требованиях, которые они обязаны соблюдать. Соответствующие формализованные руководства и административные функции НКО должны быть определены до начала проведения работы по лицензированию. В деятельности по формированию системы лицензирования и по ее внедрению в практику должны принимать участие и другие государственные структуры, например такие, как юридические управления, департаменты по снабжению вакцинами, консультативные комитеты, программы иммунизации, таможенные службы, и т.д.

На начальном этапе внедрения системы лицензирования необходимо оговорить условия выдачи временных лицензий на препараты, которые уже представлены на рынке сбыта, чтобы не допустить сбоев в снабжении необходимыми вакцинами. Следует составить формализованные руководства в помощь фирмам-изготовителям, импортерам и торговым агентам, чтобы последние имели возможность ознакомиться с требованиями, предъявляемыми к оформлению временных лицензий, а также со сроками перехода на новый порядок лицензирования.

## ***Б. Практические рекомендации***

- В справочных целях имейте у себя отпечатанные экземпляры инструкций для фирм-изготовителей, которые составлены ВОЗ и такими странами, как Австралия (57-58), Канада (53-55), ЕС (59-60) и США (49-52). Было бы полезно проанализировать формат документов и формальные процедуры, принятые в странах, которые обеспечивают поставки подлежащих лицензированию вакцин; специалисты НКО должны быть ознакомлены с возможными вариантами формата составления заявочной документации, или же по их желанию может быть проведена оценка последней с тем, чтобы определиться относительно конкретного формата, в соответствии с которым предстоит оформлять собственные заявки. Документ ВОЗ по вопросам квалификационного отбора (7), равно как и другой документ ВОЗ, в котором указан рекомендуемый перечень сведений о предприятии и его продукции для включения в досье на препарат (15), являются удачными справочными источниками для поиска информации, необходимой для формирования набора документов по лицензированию препаратов, поставка которых осуществляется через учреждения системы ООН.
- Утвердите или разработайте конкретный перечень государственных требований, предъявляемых к предоставляемой информации, которая согласуется с рекомендациями ВОЗ по лицензированию и с принятыми в стране законами, а также приведите данный перечень в соответствие с требованиями, действующими в других ведущих странах-производителях.
- Имейте у себя копии материалов по административным процедурам, заимствованным из документов ВОЗ и у других стран, чтобы на их основе приступить к планированию или пересмотру стандартных форм, рабочей

документации, системы управления запасами и деловой переписки по оформлению и рассмотрению заявочной документации (см. «Справочные материалы»).

- Составьте план проведения организационно-административных мероприятий на национальном уровне и подготовьте соответствующие руководства в письменной форме.
- Разработайте образцы ведения внутренней переписки и отчетные формы, охватывающие все аспекты деловой переписки с фирмами-изготовителями, импортерами или торговыми агентами, включая:
  - стандартные формы лицензий;
  - форму отказа в выдаче лицензии;
  - формы продления срока действия лицензии;
  - форму письма с уведомлением о получении заявочной документации;
  - форму запроса на дополнительную информацию;
  - сводные формы по результатам обзора разделов с техническими и клиническими данными в предоставляемом наборе документов;
  - стандартные отчетные формы по результатам обзора с привлечением консультативных комитетов и экспертов.
- Уточните любые особые условия при лицензировании, например такие, как:
  - обязательное лицензирование вакцин в стране происхождения;
  - требования, предъявляемые к этикетированию и упаковке;
  - набор документации и пробные образцы, необходимые для оформления лицензии; и
  - условия предоставления лицензии, связанные с порядком оформления разрешения на выпуск серии препарата и организации его поставок.
- Имейте у себя предложенный ЮНИСЕФ и ВОЗ перечень требований к содержанию информации на этикетках вакцин и упаковочных листках-вкладышах (инструкциях) с тем, чтобы разработать соответствующие национальные требования.
- Подготовьте руководящие принципы по оформлению временных лицензий и постепенному переходу действующей системы регистрации препаратов на новую систему лицензирования.

### **3. Методические рекомендации по оценке соответствия правилам GMP (все страны)**

#### ***А. Дискуссия***

НКО каждой страны, идет ли речь о стране-производителе или импортере вакцин, обязаны следить за тем, чтобы выпуск всех вакцин (и других лекарственных средств и биологических препаратов) удовлетворял требованиям надлежащей практики организации производства. В большинстве стран деятельность фирм-

изготовителей лекарственных средств, вакцин и других биологических препаратов строится в соответствии с национальными правилами или нормативами GMP или с принятыми в стране международными правилами GMP. ВОЗ опубликовала общий свод правил GMP по всем фармацевтическим препаратам (23) и дополнительные правила GMP специально по биологическим препаратам (22). Более того, ВОЗ также выпустила руководство по инспектированию фирм-изготовителей биологических препаратов (4), в основу которого были положены вышеупомянутые правила. Правила или принципы GMP, разработанные ведущими странами (например, Австралией, Канадой, ЕС и США), в сущности, являются равноценными, однако отличаются между собой отдельными деталями и акцентами.

Правила GMP сводятся к ряду условий, при которых должен обеспечиваться выпуск лекарственных средств и биологических препаратов, предназначенных для лечения человека, чтобы таким образом гарантировать получение продукции вследствие воспроизводимого технологического процесса, правильность которого может быть подтверждена в контролируемых условиях внешней среды с определенными параметрами и с участием квалифицированных операторов. Поэтому, соблюдение этих правил позволяет получать продукцию с устойчивыми параметрами, отвечающую заданным техническим условиям, за счет чего любая партия продукта соответствует своему назначению. По определению ВОЗ, GMP это «тот объем мероприятий по обеспечению качества, благодаря которому достигаются соответствующая организация производства и стандарты определенного качества с учетом предполагаемого характера использования этих препаратов и требований, оговоренных в выданном разрешении на торговые операции с ними» (23).

Руководящий принцип GMP состоит в том, что составляющая качества заключена в самом препарате, а не просто подлежит тестированию на выходе готовой продукции. Проблема соответствия GMP является важнейшей в производстве вакцин, так как последние относятся к биологическим препаратам, для производства которых используются микроорганизмы и другие живые культуры тканей, отличающиеся высокой степенью изменчивости. В связи с этим производственный процесс строго контролируется на всех этапах выпуска и тестирования продукции.

Полный набор правил GMP включает в себя следующие разделы:

- Организационная структура и персонал:
  - уровень квалификации, опыт практической работы, рабочие навыки, профессиональная подготовка, рабочая одежда, личная гигиена.
- Производственные помещения:
  - планировка, конструкция, системы подачи воздуха, водоснабжения и канализации, техническое обслуживание и ремонт, санитарный контроль.
- Оборудование:

- устройство, местонахождение, качественные характеристики, калибровка, формализованные процедуры, содержание в чистоте и исправном состоянии.
- Производство и контроль качества продукции в процессе изготовления:
  - формализованные процедуры, идентификация оборудования, адекватные исходные материалы, подробное описание технологии производства, методы отбора проб и тестирования промежуточных продуктов, ведение учета и анализ отклонений, стерилизация и депирогенизация, контроль уровня загрязнения, ведение рабочих записей на бланках установленного образца.
- Контроль качества:
  - независимость от процесса производства, контроль качества сырья и полуфабрикатов, эталонные реактивы и стандарты, тестирование промежуточных продуктов и готовой продукции, карантинное хранение, проверка на устойчивость и определение срока годности, выпуск готовой продукции для распространения, выверенные методы.
- Документирование процессов изготовления и распределения:
  - ведение рабочих записей, датирование документов и проставление на них подписи, учет выпуска партий продукта и их просмотр, журналы учета эксплуатации оборудования, возможность контроля за выполнением технических условий.
- Лабораторные животные:
  - порядок доставки, уход за животными, размещение для использования, оборудование.
- Обеспечение качества:
  - ведение списков поставщиков, субподрядчиков и консультантов, утверждение и контроль технической документации, валидация и калибровка оборудования, анализ отклонений, мониторинг состояния внешней среды, внутренние контрольные проверки, профессиональная подготовка.
- Эtiquетирование, упаковка и распределение:
  - материалы, технологические операции, хранение, распределение.
- Обеспечение безопасного хранения (контейнмент):
  - порядок использования патогенных микроорганизмов или опасных материалов в производственном процессе.
- Санитарно-профилактические мероприятия и уборка:
  - сбор, обработка и удаление отходов, борьба с вредителями, хранение чистящих средств, проверка правильности проведения уборки.

В стране происхождения НКО занимается инспекционными проверками, чтобы убедиться в соответствии правилам GMP технологии производства и операций контроля. Страны-импортеры вакцин, как правило, не имеют практического опыта в проведении контрольных проверок на соответствие вакцинного производства правилам GMP, хотя какой-то опыт им удалось приобрести в инспектировании фирм-изготовителей лекарственных средств. Такое положение, возможно, складывается ввиду отсутствия местных предприятий-изготовителей, к тому же

часто не удастся обеспечить должную профессиональную подготовку и заниматься инспекционными проверками промышленных предприятий на местах. Тем не менее, если процесс лицензирования обуславливает необходимость предоставления страной происхождения сертификата соответствия GMP (или другого письменного свидетельства в пользу соответствия правилам GMP), то это обстоятельство подтверждает готовность активно работающего НКО вынести такое решение.

В странах, импортирующих вакцины, могут действовать свои правила GMP в отношении лекарственных средств, которые также распространяются на фармацевтические и биологические препараты. Страны, где таких требований нет, могут официально принять правила GMP, одобренные ВОЗ или другими международными или региональными организациями (например, АСЕАН, ЕС или США). Или же страны могут официально присоединиться к действующим в стране происхождения правилам GMP по каждому типу импортируемой вакцины. Для разработки новых или пересмотра принятых в стране правил GMP могут быть использованы соответствующие регламентирующие положения ВОЗ или иные признанные на международном уровне правила GMP.

Курирующий вопросы импорта НКО вправе официально согласиться на проведение инспекционных проверок на соответствие GMP с привлечением специалистов НКО ведущих стран-производителей, определив содержание формы письменного свидетельства, которое для организации, отвечающей за вакцины, будет доказательством удовлетворения требованиям GMP (сертификат соответствия GMP или удовлетворительное заключение НКО страны-производителя о результатах инспекции). В предложенной ВОЗ системе удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле представлен механизм официального признания заключений, сделанных инспекцией по GMP в других странах. Государства-члены, которые экспортируют фармацевтические препараты (включая вакцины и биологические препараты) по этой системе, заявили о том, что принятые ими требования и порядок проведения проверок на соответствие правилам GMP согласуются с руководящими принципами ВОЗ. Поскольку со стороны государства-члена это свободное волеизъявление, то, возможно, контрольному органу страны-импортера стоит обратиться к другим странам, оформляющим лицензии на такую продукцию, чтобы выяснить или убедиться в соответствии требований GMP, действующих в некоторых странах, тем, которые предлагаются в методических рекомендациях ВОЗ.

В требованиях, предъявляемых к оформлению заявочной документации, должно быть ясно указано, какие именно доказательства соответствия правилам GMP следует привести в заявочных материалах на лицензирование. Условия предоставления лицензии должны включать требование, согласно которому все акты или заключения регулярных проверок подлежат передаче на рассмотрение НКО страны-импортера. На основании этих фактических данных можно убедиться в удовлетворительном функционировании фирмы-изготовителя в непрерывном

режиме. В этих документах следует приводить сведения о любых серьезных сбоях в работе предприятия, которые были выявлены курирующими сотрудниками НКО и которые могут осложнить ситуацию на производстве или привести к временной остановке производственных операций.

Помимо общих правил GMP существует немало специальных положений по регламентированию различных аспектов GMP (стерильность, валидация и т.п.), которые могут оказаться полезными для стран-импортеров вакцин с точки зрения понимания и оценки этих аспектов при ознакомлении с представленным набором документов по лицензированию. Многие из этих документов теперь можно получить по факсу или по электронной почте или через сеть Интернет, посетив web-узлы НКО (см. адреса web-узлов в «Справочных материалах»).

Несмотря на то, что основная часть работы по оценке предприятия, выпускающего вакцину, выполняется инспекторами GMP во время официального посещения его производственных помещений, есть целый ряд аспектов GMP, которые можно проанализировать при ознакомлении с набором документов по лицензированию. Наличие достаточных сведений о самом предприятии в лицензионной документации, в частности о его оргструктуре, штатном расписании, характеристике технологических процессов, методах ведения документации и валидации, позволит представителям НКО предпринять независимый обзор некоторых аспектов GMP и получить информацию о предприятии и его производственных операциях.

Странам-импортерам вакцины будет необходимо формализовать некоторые аспекты, связанные с порядком проведения контрольных проверок на соответствие нормам GMP. По мере необходимости при получении и хранении грузов вакцин, поступающих в страну на склад импортеров или торговых агентов, складские помещения подлежат оценке на предмет соответствия рекомендуемому температурному режиму, методам ведения рабочих записей и практике раздельного хранения карантинных и отпускаемых со склада препаратов. Это особенно актуально в отношении вакцин, которые должны храниться при определенной температуре и подлежат карантинному хранению вплоть до получения разрешения от НКО страны-импортера на их выпуск по отдельным сериям.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Станьте участником рекомендованной ВОЗ системы удостоверения качества, чтобы получить доступ к информации о результатах контрольных проверок на соответствие правилам GMP, проводимых НКО других стран.
- В справочных целях постарайтесь получить экземпляры незаполненных сертификатов соответствия GMP или других официальных документов, которые свидетельствуют о соответствии правилам GMP, обратившись ко всем НКО в странах, обеспечивающих поставки в вашу страну уже лицензированных вакцин (или тех, на которые предстоит оформить лицензию).

- В справочных целях, если это актуально, имейте у себя экземпляры последней версии правил GMP, принятых странами АСЕАН, Канадой, ЕС, США, ВОЗ и другими организациями.
- Включите принятые в стране правила GMP, методические указания и другие регламентирующие положения в письменные рекомендации для фирм-изготовителей по оформлению набора заявочных документов.
- Проследите за тем, чтобы в условиях, лежащих в основе выдачи лицензии, было предусмотрено требование по обновлению информации, которая должна поступать от фирмы-изготовителя по результатам проведения проверок выполнения правил GMP сотрудниками НКО страны происхождения, включая сведения о любых случаях несоблюдения предъявляемых требований.
- Позаботьтесь о том, чтобы в информационных материалах, запрашиваемых у фирмы-изготовителя в целях оформления заявочных документов на лицензирование, для включения в досье нашел свое отражение достаточный объем данных по GMP.

#### 4. Установленный порядок рассмотрения заявок на выдачу лицензий (все страны)

##### *А. Дискуссия*

Для описания процедуры проведения специалистами НКО обзора и оценки требуются не только четкие письменные рекомендации, необходимые фирмам-изготовителям для изложения информации в полном объеме, но и предельно ясные инструкции. Эти процедуры должны включать неуклонно проводимые в жизнь организационно-административные принципы обработки поступающих заявок и документов, надежную систему взятия документов на контроль и их систематизацию и меры по соблюдению конфиденциальности полученной информации.

Оценка информации и данных, поступивших от заявителя на лицензию, проводится в три этапа.

- На первом этапе происходит оперативная обработка поступающей документации и первичный обзор (сортировка) представленных документов, чтобы убедиться в получении всей необходимой информации в соответствии с опубликованными требованиями, предъявляемыми к фирме-изготовителю.
- На втором этапе в целях углубленного анализа различные документы из досье распределяются между соответствующими экспертами.
- На третьем этапе сотрудники НКО проводят сводный обзор всех заключений и критической оценки, чтобы убедиться в соответствии заявленных параметров вакцины представленным фактическим данным, в результате чего может быть принято окончательное решение о выдаче лицензии, о запросе прислать дополнительную информацию или об отказе в выдаче лицензии.

**i) Административные вопросы и организация работы с заявочными документами**

***A. Дискуссия***

После поступления документов от фирмы-изготовителя, импортера или торгового агента в комплекте документации в поддержку заявки на получение лицензии начальные процедуры носят сугубо административный характер. В первую очередь делается проверка заявителя на соответствие критериям обладателя лицензии в стране-импортере. Если обратившийся с ходатайством о выдаче лицензии отвечает принятым критериям, то начинается этап рассмотрения заявки, составленной по установленной форме, и сопроводительных документов (типовых форм, аттестационных свидетельств, сопроводительных писем, формата, числа необходимых экземпляров, стилия, копий вспомогательных материалов, в том числе сертификатов соответствия GMP, копий других лицензий и списка стран, где данный препарат лицензирован). Документация по лицензированию проверяется на наличие в ней необходимой технической, производственно-технологической, клинической и этикетировочной информации.

При отсутствии в заявочной документации каких-либо данных должно быть отправлено письмо или факс с просьбой направить недостающие сведения с указанием крайнего срока их присылки. Кроме того, прежде чем приступить к проведению оценки, по мере поступления такой информации необходимо убедиться в наличии всех сведений, по поводу которых был направлен запрос, а также в том, что поступившие документы соответствуют установленным требованиям. Отклоненное ходатайство о выдаче лицензии может быть возвращено заявителю или отправлено в архив с пометкой «отклонено».

Если поступили все необходимые документы, и их оценка оказалась удовлетворительной, их датируют и маркируют путем присвоения единого входящего номера и/или учетно-регистрационного номера, куда также может входить и кодовый номер фирмы-изготовителя. Затем номер заявки и важная информация о фирме-изготовителе и препарате заносятся в журналы инвентарного учета или в электронные базы данных. Заданные таким образом номера будут сопровождать новые заявки, пересмотренные варианты лицензии или любую другую дополнительную информацию при внесении изменений в первоначальный вариант лицензии или при поступлении от фирмы-изготовителя какой-либо новой информации по данному препарату.

На фирму-изготовитель следует отправить письмо с уведомлением о том, что заявочным документам присвоены учетно-регистрационные номера, и с определенной даты они поставлены на очередь для проведения последующей оценки.

Чтобы исключить вероятность приема в производство неполного набора заявочной документации и не включать ее в график проведения внутреннего обзора

специалистами НКО, целесообразно отложить рассмотрение документов и не присваивать им учетно-регистрационный номер до тех пор, пока не будут получены все необходимые материалы, и только после этого можно наметить сроки начала проведения оценки.

Начальный период работы с фирмами-изготовителями и обмен корреспонденцией с ними занимают важное место в деятельности контрольного органа. На основании регистрируемых данных и деловой переписки с фирмой формируется досье на конкретную фирму-изготовитель или вакцину. Этот процесс достаточно прост – поэтому, специальные знания и опыт в решении административных вопросов и налаживании отношений являются прерогативой специалистов НКО. Учетно-регистрационный номер следует проставлять на всех документах, включая деловую переписку между НКО и фирмой-изготовителем. Принятый НКО стандартный порядок действий подробно излагает принципы нумерации документов и методы формирования номеров.

Затем по решению руководства уполномоченному сотруднику НКО поручается проработать заявочную документацию, отдельные разделы которой распределяются между экспертами по оценке.

В период проведения оценки очень важно обеспечить надежную рассылку и хранение заявочной документации и вести учет в канцелярии входящих и исходящих документов, направляемых назначенным рецензентам. Значительная часть информации относится к категории патентованной, в связи с чем НКО несет ответственность за сохранение конфиденциальности.

Надлежащая обработка заявочной документации, поступившей по поводу лицензирования, является одной из основных обязанностей сотрудников НКО, и успешное решение организационных вопросов будет содействовать повышению авторитета этого органа.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Организуйте систему инвентарного учета и присвоения учетно-регистрационных номеров, используя с этой целью уже существующую систему для лекарственных средств, если она подходит для этого, или разработайте новую систему нумерации для отслеживания вакцин или биологических препаратов.
- Подготовьте СПД или контрольные перечни по процедуре сортировки документов, обратив внимание на форму заявки, необходимый комплект сопроводительных документов, формат, количество экземпляров, стиль составления всех разделов документа, комплектность.
- Составьте образец письма с уведомлением о получении документов с указанием фамилии заявителя, названия фирмы-изготовителя (если они разные), наименования препарата, учетно-регистрационного номера для ссылок в

будущей деловой переписке и дату приема документов в производство в целях проведения их оценки.

- Составьте образец письма с отказом на основании результатов первичной проверки поданных документов, включив пояснительные замечания по поводу выявленных недостатков.
- Разработайте формы запроса на получение дополнительной информации. Такой документ может иметь вид контрольного перечня для обозначения в графе «Примечание» тех разделов, которые необходимо изложить более подробно.
- Подготовьте инструкции для внешних экспертов по комплексной оценке, например, в виде контрольного перечня с указанием крайних сроков проведения обзора.
- Составьте образец письма с просьбой к фирме-изготовителю направить дополнительную информацию с учетом тех замечаний, которые были сделаны по итогам проведения оценки.
- Составьте образец письма с отклонением заявки на выдачу лицензии.
- Определите кандидатуры сотрудников НКО, на которых будет возложена ответственность за рассмотрение каждой заявки на выдачу лицензии.
- Если заявочные документы должны быть доставлены эксперту по оценке, оформите в письменном виде порядок действий, которого следует придерживаться во избежание несанкционированного доступа к таким материалам. Уведомление о доставке и получении документов должно иметь соответствующие подписи.
- Составьте инвентарный перечень, из которого будет ясно, где находятся все экземпляры каждого документа из заявочного досье.

## ii) **Технические аспекты контроля качества и управления производственным процессом**

### *А. Дискуссия*

Формализованные методические рекомендации для фирм-изготовителей по содержательной части заявочной документации одновременно являются руководством к действию для сотрудников НКО, консультантов или экспертов-рецензентов по проведению ее оценки. Есть немало конкретных примеров таких рекомендаций, одни из которых касаются выпуска биологических препаратов, а другие – вакцин в целом (51, 52, 54, 58). Наиболее полезными в этом плане представляются требования, опубликованные ВОЗ в ее серии технических докладов и разработанные Комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов (31-44). В этих документах ВОЗ изложены исчерпывающие рекомендации по технологиям производства и проверкам системы контроля качества многих вакцин на всех этапах их выпуска, а также приводится справочный материал по обзорной оценке технологического цикла изготовления вакцины.

Предложенный ВОЗ типовой сводный протокол по выпуску каждой серии готовой вакцины снабжен перечнем требований, предъявляемых к каждому набору вакцин.

Данный протокол, который формируется фирмой-изготовителем по каждой серии препарата, представляет собой краткое изложение процессов его производства и контроля. ВОЗ также предоставляет подробную информацию о тестировании вакцин на специфическую активность (5). Если методы контроля качества вакцин на специфическую активность, которые практикует фирма-изготовитель, можно проверить, воспользовавшись данным руководством, то другие тесты можно сопоставить с исчерпывающим описанием методик испытаний, опубликованных в признаваемых на международном уровне фармакопеех – Американской фармакопее (USP), Европейской фармакопее (EP), Британской фармакопее (BP). В фармакопеех также дается описание технических условий получения многих вакцинных препаратов в виде готовой продукции. Для тех препаратов, по которым не имеется методических рекомендаций ВОЗ или рекомендаций, публикуемых фармакопееми, валидация важнейших процессов и технических условий должна анализироваться с критических позиций.

В первую очередь необходимо провести анализ схемы производственного процесса и сравнить ее с требованиями ВОЗ или, если это применимо в данном случае, с действующими в стране требованиями. Подробное описание такой блок-схемы позволит получить полное представление о последовательности технологических этапов, в том числе об установленном на каждом этапе оборудовании и параметрах его работы, сырьевых материалах, питательных средах, растворах (включая систему контроля их качества и рабочие объемы), механизме транспортировки продукта от одного этапа к другому, контрольных проверках в процессе производства и технических условиях, принципах маркировки промежуточных продуктов, местонахождении и времени хранения на складе и о методах отбора проб в целях контроля качества промежуточных продуктов до начала очередного этапа их переработки.

Партии полуфабрикатов нередко хранятся в течение длительного периода времени, ввиду чего необходимо иметь данные об их стабильности, чтобы знать, как долго продукт сохраняет специфическую активность. Следует располагать данными о стабильности готового препарата, на основании которых будет установлен срок его годности.

Следует также проанализировать незаполненный формуляр изготовления серии препарата (производственный регламент) с тем, чтобы выяснить необходимые подробные сведения, подлежащие учету по мере выпуска каждой серии. Такая проверка необходима, чтобы убедиться в проведении испытаний всех используемых для производства вакцины материалов до начала их переработки, в наличии записи с инициалами второго оператора, подтверждающими факт контрольной проверки всех важнейших этапов производства, а также в возможности обратного контроля материалов вплоть до начальной стадии.

Оценку стабильности параметров производства следует получать путем детального обзора производственного процесса и проводимых при этом испытаний и данных контроля качества на примере 3-5 серий вакцины, желательно с использованием

последовательных серий однокомпонентной вакцины и последовательных партий полуфабрикатов в случае выпуска многокомпонентной вакцины. Фирма-изготовитель обязана представить сводные протоколы сопровождения производственного процесса и результаты вышеупомянутых испытаний. В некоторых странах принято запрашивать весь текст протокола испытаний партии продукта. Если для лицензирования необходимы результаты испытаний на постоянство параметров таких серий препарата, то у НКО должен быть выход на соответствующую аттестованную лабораторию для проведения этих испытаний (см. модуль 4 по обеспечению доступности лабораторных исследований).

### ***Б. Практические рекомендации***

- Имейте у себя отпечатанные экземпляры требований ВОЗ, вышедшие в серии публикаций TRS, а также сводные протоколы по всем используемым в стране вакцинам (31-44).
- Подготовьте базовый контрольный перечень и/или формуляр проведения обзора для экспертов по оценке, где в сжатом виде они будут фиксировать свои наблюдения.
- Определите сроки проведения оценки.
- Поручите провести обзор одному или нескольким высококвалифицированным рецензентам.
- Соберите необходимые подписи и получите гарантии, исключающие вероятность несанкционированного доступа к служебной документации.
- Запланируйте промежуточные этапы в проведении обзора.
- Примите решение относительно порядка работы внешних экспертов по оценке – либо им следует представить окончательный вариант своего заключения, либо они должны информировать сотрудников НКО обо всех проблемах, возникших при проведении обзора.

### **iii) Обзор производственных операций и соответствия правилам GMP**

#### ***А. Дискуссия***

Помимо детальных сведений о производственном процессе и системе контроля качества в подшивку документов по лицензированию следует включить такую информацию о предприятии и выполняемых им задачах и режиме работы, как:

- штатное расписание компании и ведущие специалисты;
- схема расположения служебных помещений и оборудования на производственных участках и участках розлива;
- вспомогательные службы обеспечения подачи воздуха, воды, пара и сжатых газов, энергоснабжения и т.п.;
- участки для хранения карантинных и отпускаемых со склада сырьевых материалов, промежуточных или готовых продуктов;
- помещение для лабораторных животных, используемых в производственных целях и для постановки опытов;

- все методы и мероприятия по контролю за состоянием внешней среды и содержанию в чистоте и исправном состоянии помещений предприятия и оборудования.

Обзорный анализ производственного процесса следует проводить с учетом схемы расположения производственных помещений предприятия. Помимо перечня производственных операций, выполняемых в каждом помещении, необходимо подготовить поэтажные планы. Чтобы получить полное представление о поэтапном прохождении продукции по технологической цепочке, нужно иметь маршрутные схемы передвижения персонала, подачи воздуха и потока сырьевых материалов, промежуточных продуктов и отходов производства.

Нормы GMP, принятые ВОЗ и в нескольких ведущих странах, служат основой для анализа излагаемых в письменной форме аспектов надлежащей практики организации производства. Несмотря на то, что оценка ситуации на промышленном предприятии по изготовлению вакцин главным образом осуществляется на месте при его официальном посещении инспекцией по GMP, существует целый ряд положений свода правил GMP, выполнение которых можно проанализировать, изучив подшивку документов по лицензированию. Наличие достаточно исчерпывающей информации о предприятии в материалах заявки на лицензирование по таким вопросам, как организационная структура, укомплектованность кадрами, описание технологических процессов и порядок ведения документации и валидации, позволит провести независимый обзор на предмет соответствия требованиям GMP и гарантировать включение в досье важнейшей информации о предприятии и о его производственных операциях.

Доказательные данные об удовлетворительном соответствии нормам GMP можно почерпнуть путем анализа содержания представленных фирмой-изготовителем сертификатов соответствия GMP или заключений инспекции по GMP, оформленных НКО страны происхождения. Важно располагать данными обо всех регулярно проводимых контрольных проверках выполнения правил GMP, а также любыми сведениями о сбоях в работе предприятия, которые были выявлены в процессе непрерывной оценки неуклонного соблюдения предприятием правил GMP.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Проверьте сертификат соответствия GMP или заключение инспекции по GMP, оформленное НКО страны-производителя препарата, на предмет правильности предоставленных дат, выполнения установленных требований и возможных сбоев в работе предприятия.
- Ознакомьтесь с документами, полученными через предложенную ВОЗ Систему удостоверения качества фармацевтических препаратов в международной торговле.
- Проследите за тем, чтобы фирмы-изготовители осознавали важность предоставления свежих данных о выполнении правил GMP и экспертных

заклучений, в том числе сведений о возможных сбоях в работе предприятия, которые были выявлены в процессе непрерывной оценки соблюдения предприятием правил GMP.

- С учетом принятых методических указаний по GMP проведите обзор полученной информации о предприятии и его режиме работы, обратив внимание на такие вопросы, как:
  - организационная структура, на основании которой можно получить представление о порядке подотчетности и о независимости службы контроля качества от производства;
  - уровень квалификации и должностные обязанности ведущих специалистов (руководителей производственных отделов, служб контроля качества и обеспечения качества, вивария, производственных операций);
  - уровень квалификации основных категорий персонала;
  - общая характеристика предприятия и принципы валидации;
  - общая характеристика, валидация и калибровка оборудования;
  - валидация технологического процесса;
  - санитарно-профилактические мероприятия и уборка;
  - организация работы по серийному принципу, если это практикуется;
  - контроль за ведением документации;
  - уход за животными и содержание помещений для них;
  - контроль за состоянием внешней среды в рабочей зоне и соблюдение правил асептики на участках розлива;
  - обеспечение безопасного хранения (контейнмента) в соответствующих случаях.
- Обзорный анализ схем последовательности производственных операций в целях определения линейности технологического процесса и вероятности перекрестной контаминации.

#### **iv) Обзор данных доклинических и клинических испытаний**

##### ***A. Дискуссия***

Обзор результатов экспериментов на лабораторных животных обычно проводится НКО на этапе одобрения клинических испытаний, когда имеется лишь незначительный объем практических знаний о действии препарата на организм человека, или же такие данные отсутствуют вовсе. Эксперименты на животных подразделяются на два направления – исследования по оценке безопасности и анализ эффективности. В целях оценки безопасности препарата фирма-изготовитель планирует проведение и осуществление исследований его токсичности, стараясь выявить возможные побочные реакции при введении дозровок, которые намного превышают расчетное количество препарата для человека. При проведении исследований по анализу эффективности препарата принято обращать внимание на такие аспекты, как иммуногенность, путь внесения посевного материала, зависимость «доза-ответ», количество необходимых

дозировок и, при наличии соответствующих возможностей, – защиту от контрольного заражения патологическим микроорганизмом. Даже при проведении исследований эффективности препарата параметры безопасности находятся под постоянным контролем.

После того, как получен достаточный объем данных экспериментальных исследований на животных, чтобы перейти к клиническим испытаниям на человеке, фирма-изготовитель обязана не только подготовить документ для НКО, в котором приводятся данные о производственном процессе, системе контроля и опытах на животных, но и представить исследовательский протокол по изучению действия препарата на организм человека. Такие клинические испытания проходят в несколько этапов.

На этапе I в испытаниях участвует незначительное число лиц, чтобы в основном проанализировать безопасность препарата.

На этапе II проводятся дальнейшие мероприятия с привлечением более многочисленной группы лиц по оценке безопасности наряду с определением дозировок и схем лечения, иммуногенности и потенциальной эффективности препарата.

На этапе III в испытаниях принимает участие довольно большая группа лиц, чтобы в статистически значимом количественном выражении определить параметры безопасности препарата, убедиться в проявлении лишь незначительных побочных реакций и уточнить иммуногенность и, по мере возможности, эффективность препарата. На примере участвующей в клинических испытаниях группы населения, среди которой частота свежих случаев заболевания невелика, не всегда можно наглядно продемонстрировать эффективность препарата (снижение заболеваемости).

Планирование очередного этапа испытаний основывается на результатах предшествующего этапного исследования, и в зависимости от действующей системы анализа результатов клинических испытаний последние передаются в НКО для регистрации и хранения в досье или для обзора. Общие методические рекомендации, касающиеся требований по проведению клинических испытаний (надлежащей практике проведения клинических испытаний или GCP), были опубликованы всеми ведущими промышленно развитыми странами, многими другими странами и ВОЗ (16). В некоторых руководствах речь идет только о вакцинах (61).

Все эти испытания должны быть завершены до того, как фирма-изготовитель приступит к подготовке заявки на лицензирование. Результаты исследований на животных и всех этапных клинических испытаний в обязательном порядке подшиваются в досье по лицензированию. Однако, только на завершающей, третьей фазе испытаний удается получать фактические данные об иммуногенности

и/или защитной эффективности вакцины, тогда как такой параметр, как безопасность, отслеживается на всех этапах проведения клинических испытаний.

При обзоре результатов клинических испытаний в связи с лицензированием необходимо убедиться в том, что план исследования был представлен в НКО на рассмотрение и одобрение комитетом по этике, что соблюдались требования протокола испытаний, и их осуществление соответствовало надлежащей практике проведения клинических испытаний, и что число испытуемых было статистически значимым по отношению к определяемым уровням безопасности, иммуногенности и эффективности.

Тщательной оценке подлежат данные тех испытаний, которые ориентированы на подбор дозировок препарата и целевую группу населения для иммунизации в стране-импортере. Следует проверить возрастной состав вакцинируемой части населения, соблюдение временных интервалов для введения очередных доз, параллельное использование других вакцин по схеме иммунизации, возможное ослабляющее действие на эффективность других вакцин и спектр побочных реакций, отмечаемых у вакцинируемых. Такие усилия предпринимаются для того, чтобы результаты клинических испытаний были применимы к потенциальным реципиентам вакцины.

## **Б. Практические рекомендации**

- Постарайтесь получить общеобразовательные справочные материалы из набора разработанных другими странами и ВОЗ методических рекомендаций по проведению клинических испытаний, руководства по клиническим испытаниям вакцин, информационные буклеты ВОЗ (например, *Immunological basis for immunization covers seven vaccine preventable diseases (Иммунологическая база для иммунизации обеспечивает охват семи управляемых инфекций)* (WHO/EPI/Gen/93.11-18)) и руководство по надлежащей практике проведения клинических испытаний (16).
- Свяжитесь с действующими консультативными комитетами по клиническим вопросам, чтобы уточнить уровень компетентности специалистов, на которых можно рассчитывать при проведении обзора результатов клинических испытаний вакцины из подшивки документов по лицензированию.
- Уточните кандидатуры потенциальных внешних экспертов по клиническим обзорам, а также приемлемость их привлечения для выполнения такой работы с учетом практического опыта, возможного конфликта интересов и доступности в плане их занятости в будущем.
- Постарайтесь получить последний вариант списка компетентных экспертов.
- Составьте, если потребуется, тексты соглашений с внешними экспертами о сохранении конфиденциальности.
- Снабдите специалистов по оценке соответствующими документами, чтобы облегчить выполнение ими задачи по обзору.

- Разработайте для экспертов по оценке контрольные перечни по основным критериям оценки результатов клинических испытаний. В этот перечень могут войти следующие позиции:
  - Общие вопросы (по всем испытаниям):
    - a) Наименование и номер протокола проведения клинических испытаний.
    - b) Этап проведения испытаний.
    - c) Сроки начала и окончания испытаний.
    - d) Задачи проведения испытаний.
    - e) Согласие НКО.
    - f) Одобрение Комитетом по этике.
    - g) Фамилия(и) и уровень компетентности ответственного(ых) исследователя(ей).
    - h) Предполагаемое число испытуемых.
    - i) Возраст, расовая принадлежность.
    - j) Критерии включения в состав и исключения из состава выборки.
    - k) Место проведения испытания на базе одного или многих центров.
    - l) Количество введенных доз.
    - m) Периодичность введения доз.
    - n) Согласие на участие каждого испытуемого.
    - o) Слепые/немаскированные/рандомизированные исследования.
    - p) Контролируемые/неконтролируемые/плацебо-контролируемые/ретроспективный контроль; наличие группы контроля, получающей другой препарат.
    - q) Наименование препарата.
    - r) Форма расфасовки препарата (однодозовые и многодозовые флаконы).
    - s) Количество использованных серий препарата и номера серий.
    - t) Предлагаемые статистические параметры.
    - u) Соблюдение требований протокола, поправок к протоколу.
    - v) Удалось ли набрать необходимое число испытуемых?
  - Безопасность:
    - a) Число обследованных.
    - b) Выявленные побочные реакции.
    - c) Зависимость между числом, степенью, тяжестью, временем, продолжительностью и дозой.
    - d) Мнение врача по поводу причины проявления реакции.
    - e) Сравнение с предполагаемыми реакциями от введения других аналогичных вакцин.
    - f) Обзор статистической оценки, проведенной фирмой-изготовителем, и выводы относительно безопасности.
    - g) Сопоставимость с другими вакцинами, введенными в тот же период времени.
  - Иммуногенность:
    - a) Число обследованных.

- b) Дозировка и периодичность введения доз.
  - c) Метод забора и хранения образцов для исследования.
  - d) Метод тестирования образцов: одна и та же методика тестирования всех проб? Если нет, то какова сравнимость используемых методов тестирования?
  - e) Наиболее удачно подобранная дозировка и периодичность введения доз на решающей стадии испытаний (этап III).
  - f) Вероятность развития бустер-эффекта в отношении других вакцин того же типа.
  - g) Взаимозаменяемость другими вакцинами того же типа.
  - h) Ослабляющее действие на другие вакцины, подлежащие введению в тот же период времени.
- Эффективность:
- a) Ослабление патологического процесса или других клинических маркеров.
  - b) Число обследованных.
  - c) Дозировка и периодичность введения доз.
  - d) Статистический анализ эффективности в конечных точках.
  - e) Сопоставимость с другими аналогичными вакцинами.
  - f) Приемлемость для страны-импортера:
    - i) Является ли уровень защиты (в %) достаточным для населения страны?
    - ii) Совместим ли календарь прививок с национальной программой иммунизации?
    - iii) Применимы ли данные клинических испытаний в отношении вакцинируемой части населения?
    - iv) Потребуется ли проведение дополнительных значимых клинических испытаний прежде, чем приступить к лицензированию?
  - g) Условия проведения перекрывающих исследований, к примеру, в отношении различных контингентов населения или разных календарей прививок или с точки зрения взаимодействия с другими вакцинами, – кто ими занимается и какова сумма необходимых затрат.
  - h) Условия проведения постмаркетинговых исследований, к примеру, безопасности или эффективности препарата среди местного населения – кто ими занимается и какова сумма необходимых затрат.
  - i) Приемлемость для рынка с ограниченным числом участников, если такой функционирует.
- v) **Обзор практики этикетирования и оформления листовок-вкладышей**

## **A. *Дискуссия***

В каждой стране существуют свои требования, предъявляемые к содержательной части информации, которая должна быть указана на этикетке отдельной емкости с

препаратом, наклейке на коробке и листке-вкладыше. ВОЗ также опубликовала требования, предъявляемые к оформлению этикеток (22), а ЮНИСЕФ ввел особые требования к этикетированию и упаковке. НКО каждой страны обязан доводить до сведения фирмы-изготовителя принятые в стране требования относительно того, на каком языке должна быть изложена информация на этикетках и в листке-вкладыше и каково ее содержание.

В некоторых странах фирмы-изготовители обязаны представить копии одобренного упаковочного листка-вкладыша, принятого в странах, где конкретный препарат лицензирован. Такой подход может оказаться полезным для определения характера информации, необходимой в других странах. Как правило, НКО проводит внутренний обзор содержания информации на этикетках и листке-вкладыше и сопоставляет информацию на листке с кратким изложением технических и клинических данных, проанализированных экспертами по оценке. Любые несоответствия должны быть устранены.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Постарайтесь получить печатный вариант предложенных ВОЗ и другими странами методических рекомендаций по этикетированию лекарственных препаратов.
- Обеспечьте доступ к таким публикациям, как Martindales (Соединенное Королевство), Physician's desk reference (США) и другим издательствам, которые перепечатавают информацию с листов-вкладышей и сведения, приводимые в прописях лекарственных средств, по наиболее распространенным лицензированным препаратам в этих странах.
- Ведите подшивку упаковочных листов-вкладышей и фирменных рекламных проспектов по различным вакцинам.
- Разработайте национальные руководства по практике этикетирования и содержанию информации на этикетках с учетом языковых требований.
- Составьте контрольный перечень по обзору этикетировочной информации, отметив, какие сведения должны быть указаны на этикетке флакона и на коробке с вакциной.
- Сравните информацию на листке-вкладыше с содержанием подшивки документов по лицензированию, чтобы привести информацию для пользователей в соответствие с данными из досье.

## **vi) Итоговая оценка и выдача лицензии(й)**

### ***А. Дискуссия***

После завершения обзора технической, производственной, клинической и этикетировочной информации и подготовки соответствующих рекомендаций сотрудниками НКО или после доведения таких рекомендаций до сведения последнего необходимо провести комплексную оценку, чтобы принять окончательное решение о выдаче лицензии(й).

В сводном отчете НКО следует отразить выводы, полученные по итогам оценки каждого заключения, и вынести решение относительно выдачи лицензии, отклонения заявки или запроса на представление дополнительной информации.

Такое решение может быть принято с учетом мнений членов консультативных комитетов и представлено руководству на утверждение.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Разработайте бланк сводного формуляра для регистрации выводов, полученных каждым экспертом по оценке.
- Уточните все условия предоставления лицензии, в частности касающиеся требований по выпуску серии препарата и срока действия лицензии, а также любые другие условия для сохранения лицензии (в том числе полную информацию обо всех инспекциях по GMP, порядок обновления лицензии, продление срока ее действия и внесение изменений в условия выдачи лицензии в стране происхождения).
- Доведите окончательное решение до сведения сотрудника НКО, ответственного за выдачу лицензии или за отклонение заявки на ее получение.
- Разработайте такой формат лицензионного документа, где была бы отражена вся необходимая информация.

В таком документе должны быть указаны, *inter alia*, следующие сведения: наименование препарата, лекарственная форма, количественный состав, в том числе доля инертных наполнителей на унифицированную дозу, срок хранения, условия хранения и технические параметры упаковки. Здесь также приводится любая информация, одобренная для использования как специалистами в области здравоохранения, так и населением, категория торговой сделки, название/фамилия и адрес обладателя лицензии, а также срок ее действия (18).

ВОЗ выпустила в свет ряд документов, в которых приведены методические рекомендации по созданию системы лицензирования лекарственных препаратов, поступающих на фармацевтический рынок (15, 17). С этой целью уточняется полный список всех фирм-изготовителей и импортеров, разрабатывается перечень подлежащих лицензированию биологических препаратов и составляется руководство по временной регистрации этих препаратов. Необходимо установить конкретный срок, по истечении которого такие препараты не подлежат распространению на законных основаниях. Любые новые препараты должны быть лицензированы в соответствии с требованиями вновь созданной системы. Ускоренная процедура сплошной проверки препаратов и фирм-изготовителей на наличие временных лицензий будет гарантировать реализацию необходимых препаратов на рынке. Сплошная проверка должна создать необходимые гарантии для того, чтобы приемлемые препараты остались, а неприемлемые были сняты с продажи на рынке.

## **5. Критерии отступления от общепринятого процесса рассмотрения заявок (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Бывают такие ситуации, когда может возникнуть острая необходимость в вакцине, не имеющей лицензии в стране-импортере. Исключение из правил можно объяснить следующими причинами: чрезвычайные ситуации, включая эпидемии или вспышки заболеваний, большие задержки в поставках вакцины от ее поставщика, забракованная партия груза и т.п. В условиях чрезвычайной ситуации все меры по решению возникшей проблемы должны быть направлены на то, чтобы обеспечить поставки вакцины через другого рекомендованного ООН поставщика или из страны с общепризнанным НКО, причем в таком случае следует воспользоваться ускоренной процедурой оформления выпуска серии вакцины как срочного груза (см. модуль «Оформление разрешения на выпуск серии препарата»).

Другим основанием для исключения из правил может быть необходимость в промежуточном обзоре документации на препарат, который нужен для лечения конкретного контингента населения, или когда надо уложиться в крайние сроки, продиктованные программой иммунизации. Процедура одобрения заявки должна соответствовать тем же самым критериям, но период ее изучения должен быть сокращен за счет включения документации на такой препарат в график приоритетного рассмотрения или выдачи разрешения экспертам по обзору и членам консультативных комитетов, которое позволит им сосредоточить все свои усилия на проведении ускоренного обзора («быстрого ведения дела»).

На начальном этапе внедрения процесса лицензирования могут быть отступления от правил в отношении вакцин, с которыми уже работают на рынке, чтобы на них можно было оформить временные лицензии и не приостанавливать реализацию в торговой сети до тех пор, пока не начнется активный процесс лицензирования (15, 17) (подробная информация приведена выше в разделе 4).

Для неординарных ситуаций, когда есть необходимость в срочных поставках препаратов для немногочисленной группы лиц или отдельных индивидуумов, некоторыми странами был разработан механизм «срочной выдачи разрешения на препарат» или «оформления разрешения из соображений гуманности». На такие случаи должны быть разработаны особые учетные и отчетные формы. Если не существует другого лечения, то эти препараты ввозят в страну без лицензии. НКО страны-импортера дает на это санкцию в соответствии с принципом принятия решения в зависимости от конкретного случая.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Уточните юридические положения, допускающие исключения из правил.

- Определите кандидатуры(у) ответственных(ого) лиц(а) и организуйте для них специальный курс обучения по обзору и одобрению документов из категории «исключения».
- Проанализируйте возможные варианты исключения из правил и разработайте методические рекомендации на каждый допустимый случай.
- Разработайте методические рекомендации и процедуру оформления временной лицензии (см. выше раздел 4).
- Проанализируйте ситуации для срочного оформления разрешения на выпуск препарата, а также разработайте для этого критерии и отчетные формы.
- Составьте информационное письмо для медицинской общественности.

## **6. Методические рекомендации по пересмотру лицензий (все страны)**

### *А. Дискуссия*

Помимо формализованного руководства для фирм-изготовителей по содержательной части формируемой ими первичной заявочной документации на получение лицензии следует также иметь специальные методические рекомендации по информированию НКО на тот случай, когда происходят какие-либо изменения с производственными мощностями, технологическими процессами и системой контроля качества или с клиническими аспектами применения препарата, которые могут повлиять на условия выдачи лицензии или обусловить отклонение (пересмотр или поправки) от первоначального варианта лицензии.

Изменения, касающиеся препарата или технологии его производства, можно подразделить на несколько категорий:

- существенные изменения в производственной базе, технологиях производства, составе сырьевых материалов или порядке проведения испытаний;
- умеренные изменения, оказывающие свое влияние на препарат или напрямую связанные с препаратами; и
- незначительные изменения, не оказывающие своего влияния на препарат.

Существенные и умеренные изменения подлежат оценке и одобрению со стороны НКО, оформивших лицензию; что же касается самой лицензии, то в нее должны быть внесены поправки (вариации) или ее следует пересмотреть.

Отдельные незначительные изменения «подлежат обязательной регистрации», или же их внесение не требует предварительного одобрения со стороны НКО. Фирма-изготовитель обязана направить в адрес НКО уведомление об этих изменениях. Это делается в связи с каждым изменением или приобретает форму ежегодных пересмотров лицензии (продления ее срока действия или периодического пересмотра).

К еще одной разновидности изменений относится расширение или пересмотр списка показаний (новая схема лечения, другой контингент населения, другая

возрастная группа и т.д.), которые должны быть обоснованы клиническими данными. Несмотря на то, что от страны-импортера не требуется подтверждения результатов клинических испытаний, проведенных в стране происхождения, должно быть заключение, указывающее на то, что клинические испытания были должным образом одобрены и проходили под контролем в соответствии с требованиями надлежащей практики проведения клинических испытаний (16), как это было сделано при оценке клинических данных на этапе первичного обзора лицензии. Полученные результаты должны говорить в пользу новых областей применения препарата, а вносимые изменения должны быть приемлемыми для практики его использования в стране-импортере. В стране-импортере это обстоятельство может повлиять на принцип этикетирования препарата и обусловить внесение изменений в текст упаковочного листка-вкладыша. Если планируются изменения в схеме лечения, в том числе в дозировке, путях, периодичности или времени введения препарата, могут понадобиться свежие клинические данные (17).

Следует со всей ясностью определить, каким должен быть порядок оформления заявочных документов на эти изменения, и требуется ли для этого разрешение со стороны НКО до того, как осуществить на практике изменения. У фирм-изготовителей должно быть специальное руководство по внесению изменений, чтобы они могли сформулировать и представить на рассмотрение свежую информацию своевременно и с учетом экономической эффективности. Следует четко оговорить период времени для проведения обзора по каждому типу изменения в зависимости от его характера и глубины оценки, проводимой сотрудниками НКО. Существенные изменения в технологическом процессе могут обусловить серьезный пересмотр ранее выданной лицензии, а также предоставление новых серий препарата для демонстрации стабильности параметров производства и вновь полученных клинических данных (17).

Если же речь идет об импортных вакцинах, на которые в стране происхождения были оформлены лицензии и разрешения на выпуск, то порядок утверждения вносимых в лицензию изменений и вариаций определяется в соответствии с одобренной в данной стране официальной процедурой. Однако, лицензия в стране-импортере должна выдаваться на том условии, что ее НКО получит всю необходимую информацию о заявочных документах и результатах рассмотрения заявки, поданной в стране происхождения на внесение вариации в первоначальный вариант лицензии. В формализованном руководстве для фирм-изготовителей о порядке внесения вариации в лицензию, которые были выданы ранее страной-импортером, должно быть указано, что для внесения какой-либо вариации в конкретную лицензию следует также оформлять отдельную заявку. Имеется в виду, что изначально фирмы-изготовители будут обращаться с таким ходатайством к НКО в своей стране, однако любые изменения, утверждаемые в установленном порядке в стране происхождения, обязательно должны быть доведены до сведения НКО страны-импортера наряду с представлением заявочной документации, одобренной НКО страны происхождения. Эти материалы будут проанализированы

в целях внесения страной-импортером соответствующих поправок (вариаций) в первоначальный вариант лицензии.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Проведите обзор существующих методических рекомендаций по изменению лицензий, вышедших из печати в таких ведущих странах-производителях, как Австралия, Канада, ЕС и США (см., к примеру, п. 58 в разделе «Справочные материалы»).
- Составьте классификационный перечень изменений (вариаций), подлежащих документальному оформлению.
- Установите крайние сроки для рассмотрения и одобрения изменений в зависимости от их типа.
- Разработайте форму заявки на внесение вариации в первоначальный вариант лицензии.
- Разработайте типовые документы, в которых предусмотрен порядок рассмотрения вариации в зависимости от ее типа (методические рекомендации по внесению вариации в первоначальный вариант лицензии).
- Информировать фирмы-изготовители еще на этапе изначального лицензирования о том, что все случаи внесения изменений, направляемые на рассмотрение НКО их стран, также подлежат одобрению в соответствии с официальной процедурой оформления вариации.

## **7. Критерии определения персонального состава и использования комитетов экспертов (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

При проведении обзора документации, представленной в связи с оформлением лицензии, для анализа различных разделов из набора документов требуются специальные знания и опыт по широкому кругу дисциплин. В целях повышения уровня компетентности, на который может рассчитывать НКО, общепринятой практикой является привлечение членов консультативных комитетов и других экспертов для проработки разделов с техническими и клиническими данными. Для страны-импортера такие комитеты служат необходимым подспорьем в тех знаниях, которыми владеют штатные сотрудники. Следует обозначить четкие критерии отбора членов комитетов, в том числе такие, как:

- кто является подходящей кандидатурой (уровень компетентности, доступность с учетом графика занятости, конфликт интересов, область специализации);
- в соответствии с какими принципами формируется членский состав комитетов (многочисленная группа специалистов различного профиля, совместная работа которых проходит на регулярной основе; отдельные специалисты, совещания которых проводятся в целях анализа вопросов по конкретному препарату);
- каким образом будет обеспечиваться конфиденциальность информации, поступившей от фирмы-изготовителя;

- порядок выплаты вознаграждения, если это применимо; и
- временные рамки и крайние сроки.

Если не удастся найти соответствующих специалистов внутри страны, можно привлечь экспертов из других стран, в том числе сотрудников других НКО. Более того, другие НКО или ВОЗ могут оказать содействие в поиске подходящих кандидатур экспертов.

НКО должен иметь методические рекомендации для внешних экспертов и постоянных консультативных комитетов, в которых были бы изложены требования, предъявляемые к содержательной части итогового заключения, оговорены временные рамки и крайние сроки и предусмотрено подписание в соответствующих случаях соглашений о сохранении конфиденциальности. Если такой эксперт не является государственным служащим, в обязанность которого вменяется соблюдение принципа конфиденциальности и исключение возможного конфликта интересов, то, скорее всего, будет целесообразно провести консультации с фирмой-изготовителем на предмет одобрения ею уровня компетентности эксперта и данной им подписки о неразглашении получаемых сведений.

Официальное заявление, подписываемое экспертами-консультантами ВОЗ в связи с включением последних в состав бригады по квалификационному отбору вакцин, поставляемых для учреждений системы ООН (WHO/VSQ/97.06), представляется подходящей моделью для оформления подписки о недопущении конфликта интересов и сохранении в тайне сведений, полученных внешними экспертами. Основные положения предложенной ВОЗ типовой формы сводятся к следующему:

- i) При исполнении служебных обязанностей, связанных с аудиторской проверкой фирмы-изготовителя, эксперт принимает на себя следующие обязательства:
  - относиться к патентованной информации, предоставляемой ВОЗ и фирмой-изготовителем, как к конфиденциальной и пользоваться этой информацией только при исполнении служебных обязанностей в связи с аудиторской деятельностью;
  - воздерживаться от оглашения сведений или предоставления информации какому-либо другому лицу, также не связанному обязательствами сохранять конфиденциальность, при условии, что эта информация стала известна эксперту до того, как была предана огласке по решению ВОЗ или фирмы-изготовителя, или стала достоянием гласности в момент ее оглашения или отчасти стала достоянием гласности не по вине эксперта; или поступила от третьей стороны, которая не принимала на себя правовых обязательств по сохранению конфиденциальности.

- ii) Эксперт также обязуется не разглашать третьей стороне содержание официальных дискуссий или решений без предварительного разрешения от ВОЗ.
- iii) Эксперт подтверждает, что у него/нее нет какой-либо финансовой заинтересованности или взаимоотношений с любой из сторон, которая может преследовать коммерческий интерес в случае разглашения сведений или может приобрести закрепленные законом имущественные права на результаты экспертной оценки вакцины.
- iv) В предписаниях также сказано, что фирма-изготовитель имеет право опротестовать участие эксперта, и если этот вопрос не может быть решен через ВОЗ, то договор с экспертом может быть пересмотрен или расторгнут.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Составьте конкретный перечень специальных знаний и навыков, необходимых для экспертной оценки импортируемых вакцин.
- Получите список членов консультативных комитетов, учрежденных под эгидой органов стандартизации и контроля лекарственных средств, и уточните уровень их компетентности по вопросам оценки технической и клинической документации, формируемой в связи с импортом вакцин.
- Обратитесь к специалистам соответствующего профиля, работающих в государственных учреждениях, больницах и университетах, чтобы выяснить их заинтересованность, и предложите им представить *curriculum vitae (CV)* (свои биографии) в связи с подачей заявления на вхождение в состав консультативных комитетов или на работу в качестве независимых экспертов-рецензентов.
- Разработайте руководство для консультантов и экспертов, которое бы разъясняло их роль, функциональные обязанности, сроки выполнения работ, ожидаемые трудозатраты и период членства.
- Подготовьте образец официального соглашения о сохранении конфиденциальности и недопущении конфликта интересов.
- Проведите оценку уровня компетентности и специальных знаний и навыков претендентов и примите решение об их назначении или дайте в связи с этим рекомендации консультативным комитетам.
- Составьте список квалифицированных независимых экспертов и укажите область их специализации для будущих рабочих контактов.

## **8. Перечень лицензированных препаратов и фирм-изготовителей (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

В каждой стране следует вести регулярно обновляемый перечень препаратов и фирм-изготовителей, получивших лицензию для работы на рынке. Этот перечень должен быть доступен для всех потенциальных заказчиков вакцин. Если в стране функционирует рынок вакцинных препаратов с ограниченным числом участников,

то такой список должен быть известен медработникам и/или населению. Если поставки вакцин не выходят за рамки государственных или национальных программ иммунизации, то соответствующий перечень должен быть доступен для участвующих в этой работе профильных отделений, в том числе для отделов снабжения и финансовых отделов, отвечающих за обработку коммерческих предложений и закупочную деятельность. В некоторых странах такая информация публикуется в официально издаваемой газете в виде специального правительственного выпуска, а в последние годы ее можно найти в сети Интернет (см. web-узлы в разделе «Справочные материалы»). Ознакомление с этими перечнями позволит уточнить лицензионный статус по различным вакцинам в отдельных странах.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Узнайте об официально действующем механизме по изданию списка лекарственных средств.
- Проверьте, включены ли вакцины в этот список.
- Если это не так, свяжитесь с соответствующим департаментом, чтобы решить вопрос о включении вакцин в названный список.
- Установите регулярные контакты с департаментом, отвечающим за публикацию всевозможных перечней, и выясните план выпуска печатной продукции и порядок включения в официальные перечни недавно лицензированных препаратов, препаратов с продленным сроком действия лицензии и с аннулированной лицензией, а также препаратов, предложение о лицензировании которых было отклонено.
- Имейте у себя в справочных целях опубликованный перечень вакцин, лицензированных в других странах.

# Модуль 3:

## РАЗРЕШЕНИЕ НА ВЫПУСК СЕРИИ ПРЕПАРАТА

### Введение

Выпуск серии препарата сводится к проведению оценки отдельно взятой серии лицензированного продукта до того, как дать разрешение на его поступление на рынок. В большинстве стран такой порядок распространяется на вакцины и другие иммунобиологические препараты. Выпуск серии препарата предполагает обзор технологических показателей фирмы-изготовителя и результатов проверки выполнения требований по контролю качества специалистами национального контрольного органа, а также может предусматривать или не предусматривать проведение лабораторных испытаний с привлечением национальной контрольной лаборатории или специализированной организации или лаборатории, осуществляющей исследования по контракту с НКО (см. модуль 4 по обеспечению доступности лабораторных исследований). Требования, предъявляемые к таким исследованиям, могут зависеть от действующих правовых норм, конкретного типа препарата, фирмы-изготовителя, истории производства и контроля за выпуском препарата, судьбы препарата после его появления на рынке, оценки риска в связи с использованием препарата, целевой группы населения и от других факторов, влияющих на «биографию» препарата.

Поскольку такие иммунобиологические препараты, как вакцины, представляют собой сложные молекулы, которые невозможно охарактеризовать по их химическому составу, а также ввиду изменчивости, свойственной биологическим системам, выпуск каждой серии биологического препарата можно считать уникальным. Поэтому, эти препараты подлежат тщательному надзору со стороны национального контрольного органа посредством контроля выпуска каждой серии в отдельности. Первоначальный обзор серий вакцины осуществляется еще в период лицензирования, когда оценке подлежат технология производства и методы тестирования, а также стабильность выпуска нескольких (обычно последовательных) серий препарата. Требования, предъявляемые к информации, формату представления данных и пробным образцам, необходимым для оформления разрешения на выпуск серии препарата, формируются на этапе оценки лицензирования и лежат в основе выдачи лицензии.

На этапе после лицензирования выпуск биологических препаратов по решению НКО осуществляется по отдельным сериям не только по результатам проверочных испытаний в целях контроля качества готового препарата, но и на основании результатов обзора утвержденного сводного протокола сопровождения технологических операций, результатов испытаний всего производственного цикла и результатов контрольных испытаний.

Особо важное значение имеет независимая система контроля выпуска серий вакцины, так как вакцины вводят большому количеству практически здоровых новорожденных и детей, в связи с чем такие препараты должны быть безопасными и эффективными для использования в рамках программ охраны здоровья населения. В серии технических докладов ВОЗ опубликовала ряд документов, в которых говорится о требованиях, предъявляемых к выпуску и контролю наиболее часто используемых современных вакцин (31-44). К документам из этой серии относятся типовые сводные протоколы и образцы аттестационных свидетельств НКО на выпуск серии препарата.

Специалистами ВОЗ в поддержку регламентирующей роли НКО при оформлении разрешения на выпуск серии препарата были разработаны индикаторы, список которых приводится ниже. Все они применимы к странам, которые занимаются производством и/или закупками вакцин.

### **Индикаторы: разрешение на выпуск серии препарата**

- **Как минимум на основании данных анализа протокола (обязательное наличие сводного протокола сопровождения серии препарата в комплекте технической документации на закупку) и аттестационного свидетельства на выпуск серии препарата, выданного НКО страны происхождения (все страны).**
- **Установленный порядок и критерии выдачи разрешения на выпуск серии препарата (контрольный перечень, выборочный контроль, формализованное руководство) (все страны).**
- **Обеспечение доступа к досье на препарат, заключению национальной контрольной лаборатории (если это применимо), а также к отчетам о результатах приемочного контроля и поступившим жалобам, если возникли какие-то проблемы (все страны).**
- **Ведение рабочей документации по данным выпуска серии препарата в целях анализа стабильности параметров качества, а также организация непрерывного обзора и научного диалога с фирмами-изготовителями по вопросам, касающимся показателей контроля качества (все страны).**
- **Формализованные критерии для освобождения от процедуры оформления разрешения на выпуск серии препарата (все страны).**

В нижеприведенных разделах изложены итоги дискуссии о предыстории и обосновании целесообразности использования каждого индикатора. Далее будут предложены некоторые практические рекомендации, на основании которых можно составить конкретные задания для учебных занятий или рассматривать их в качестве возможных мероприятий для вновь создаваемых НКО в целях оценки хода работы или уточнения потребностей в связи с выпуском серии препарата.

- 1. Как минимум на основании данных анализа протокола (обязательное наличие сводного протокола сопровождения серии препарата в комплекте технической документации на закупку) и аттестационного**

## **свидетельства на выпуск серии препарата, выданного НКО страны происхождения (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

В странах-производителях вакцин на НКО возлагается ответственность за оформление разрешения на выпуск каждой серии вакцины на основании данных фирмы-изготовителя и результатов обзора и тестирования, проведенных специалистами НКО в соответствии с условиями предоставления лицензии.

Согласно рекомендации для стран-импортеров вакцин, одним из условий выдачи лицензии должно быть лицензирование препарата и оформление разрешения на выпуск его серии контрольными органами в стране происхождения. В такой лицензии должно быть оговорено, что для оформления разрешения НКО страны-импортера на выпуск серии препарата необходимо предоставить аттестационное свидетельство на выпуск серии препарата, выданное НКО страны происхождения, а также сводные технологические данные о процессах производства и контроля (сводный протокол ВОЗ или аналогичный типовой документ, отвечающий национальным критериям).

В стране, удовлетворяющей свои потребности исключительно за счет импорта вакцин, по-видимому, нет необходимости иметь полноценную НКЛ по испытаниям и выпуску серии вакцины, но у нее все же должна быть возможность обращаться, по мере необходимости, в подходящую для этой цели лабораторию (см. модуль 4 по обеспечению доступности лабораторных исследований). В повседневной практике НКО страны-импортера для оформления разрешений на выпуск серии препарата в целях проведения минимальной, но достаточной оценки препарата, закупаемого в стране с общепризнанным контрольным органом, обязан предпринять следующие действия:

- Проверить состояние поступающих грузов, особенно условий их транспортировки.
- Взять контрольные образцы, если это необходимо.
- Обеспечить комплектность сопроводительных документов.
- Провести подробный анализ сводного протокола от фирмы-изготовителя и результатов проверки выпуска серии препарата.
- Проверить соответствие этикетирования, упаковки и содержания листка-вкладыша условиям выдачи лицензии.
- Получить и провести обзор аттестационного свидетельства на выпуск серии препарата, которое выдано НКО, курирующим фирму-изготовителя.

Если же вакцины, произведенные в странах с менее авторитетными НКО/НКЛ, успешно прошли проверку и были лицензированы НКО страны-импортера, то в процессе лицензирования наряду с обязательным обзором сводного протокола должно быть принято решение о целесообразности лабораторных испытаний пробных образцов из каждой серии препарата. Принимаемое таким образом

решение должно обеспечивать соответствие каждой серии вакцины установленным национальным критериям, предпочтительно рекомендованным ВОЗ критериям гарантированного качества.

В ходе лицензирования НКО обязан утвердить формат и содержание сводного протокола. При выдаче лицензии необходимо сообщать фирмам-изготовителям, что наряду с копией аттестационного свидетельства от своего НКО они обязаны подготовить и представить сводный протокол установленного образца по каждой серии препарата.

Если страна-импортер планирует проводить испытания поступающих серий вакцины, то необходимо документально оформить ее политику в области используемых методов исследований. Если же имеется возможность для тестирования лишь определенной части закупаемых партий препарата (предположим, из-за нехватки лабораторных животных или кадровых ресурсов, или с учетом результатов испытаний, зафиксированных в сводном протоколе сопровождения серии препарата), то такой подход должен быть научно обоснован (например, обязательное тестирование каждой четвертой или десятой партии определенного продукта или одной серии готового препарата из каждой серии полуфабриката или всех серий препарата, результаты тестирования которых не вписываются в установленные, документально подтвержденные предельные параметры).

Вакцины, закупаемые через ЮНИСЕФ, проходят квалификационный отбор (преквалификацию) с участием специалистов ВОЗ для их последующей продажи учреждениям системы ООН. Несмотря на то, что обычная проверка партии груза, поступление итогового протокола, оформляемое НКО аттестационное свидетельство на выпуск серии препарата и другая вспомогательная документация подлежат верификации по каждой серии, эти серии препарата могут быть освобождены от тщательной проверки протокола специалистами НКО страны-импортера. Соответствие этих вакцин гарантированному уровню качества обеспечивается следующими мероприятиями: проведение дополнительной оценки специалистами ВОЗ производственной деятельности фирмы-изготовителя и НКО; осуществление ВОЗ регулярных повторных оценок; и соблюдение требований по выпуску серий препарата согласно решению НКЛ страны пребывания фирмы-изготовителя.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Уточните национальные требования к выпуску серий вакцин, закупаемых через учреждения системы ООН и импортируемых из стран с общепризнанными НКО, а также на тот случай, когда возникает необходимость в поставках вакцин из стран, функции НКО которых неизвестны.
- Разработайте формализованную политику в отношении препаратов, поставляемых каждой фирмой-изготовителем, если необходимо не только

тщательно проанализировать сводный протокол сопровождения серии, но и протестировать импортируемые препараты.

## **2. Установленный порядок и критерии выдачи разрешения на выпуск серии препарата (контрольный перечень, выборочный контроль, формализованное руководство) (все страны)**

### ***A. Дискуссия***

Существует ряд инструктивных документов, которые должны быть разработаны НКО. Их можно подразделить на два типа:

- инструкции, издаваемые в форме руководств для фирм-изготовителей и затрагивающие такие моменты, как конкретное содержание документов, уровень детализации данных и порядок представления пробных образцов продукции;
- инструкции по внутреннему порядку действий, предпринимаемых НКО в связи с выпуском серии препарата. К последним относятся административные меры по проверке поступающих партий груза, ведению учета информации, проставлению входящего (учетно-регистрационного) номера, направлению уведомления о получении информации, назначению ответственных за обзор протокола, определению порядка рассмотрения протокола, ведению рабочих журналов и включению в отчет принятого решения, а также по оформлению аттестационного свидетельства на выпуск серии препарата или по отбраковке конкретной серии.

### **Руководство для фирм-изготовителей/импортеров**

В методических рекомендациях для фирмы-изготовителя должна приводиться определенная информация в отношении требований, предъявляемых к выпуску каждой серии отдельно взятой вакцины. Все мероприятия, требующие от фирмы-изготовителя определенного вмешательства или действия, должны быть четко определены и снабжены отпечатанным списком обязательных для выполнения фирмами-изготовителями указаний с тем, чтобы твердо знать, какие меры необходимо предпринять по выпуску серии препарата. Названное руководство должно включать следующее:

- ссылку на официальный мандат НКО на освидетельствование выпуска серии препарата;
- указания по оформлению заявки на выпуск серии и другие необходимые документы;
- уведомление о поступлении документации в НКО (по факсу или по почте);
- ожидаемые сроки для оформления разрешения на выпуск серии; и
- формат аттестационного свидетельства на выпуск серии препарата и способ его пересылки в адрес фирмы-изготовителя/импортера (по факсу или по почте).

В официальном мандате будут приведены соответствующие разделы действующего в стране законодательства, определяющего порядок оформления разрешения на выпуск серии вакцины. Сюда должны быть включены стандартные определения, согласно которым вакцины принято выделять в отдельную категорию препаратов или относить к общему определению понятия «лекарственное средство».

Четкие указания по поводу характера информации, которая должна быть изложена в сопроводительном письме (или форме) от фирмы-изготовителя или импортера, и наличие необходимых подписей назначенного ответственного лица на бланке заявки на выпуск серии препарата являются важными условиями для того, чтобы процесс выпуска серии был стандартизован и эффективен.

Следует уточнить, какие именно документы необходимы для сопровождения каждой серии препарата. В этот набор документов должны войти экземпляры одобренного сводного протокола (желательно, чтобы такой документ базировался на предложенном ВОЗ типовом сводном протоколе) и дополнительные данные, если в стране приняты внутренние правила, копии этикеток от каждой серии, упаковочный листок-вкладыш и аттестационные свидетельства НКО страны происхождения на выпуск серий препарата. В инструкциях по подготовке сводного протокола сопровождения серии препарата следует со всей ясностью обозначить требования, которые распространяются на такие ситуации, как отчеты по неудачным испытаниям, повторные испытания, критерии и методы проведения повторных испытаний, расчет окончательных результатов и любые случаи повторной переработки, имевшие место при выпуске серии препарата.

В сводном протоколе должны быть приведены исчерпывающие данные, на основании которых НКО сможет провести повторные расчеты, т.е. наличие такого заключения, как «годен/негоден», недостаточно. Следует также представить принципы разработки и использования новых стандартов или внутренних эталонов. Кроме того, могут понадобиться и такие документы, как бланки таможенных деклараций, экземпляры заказов на поставку или заявок на вакцину, а также копии других документов по требованию страны-импортера.

Фирме-изготовителю должно быть также известно о количестве флаконов с вакциной, которые НКО предстоит отобрать из партии груза в качестве пробных.

Фирмы-изготовители/импортеры должны иметь представление о среднестатистической продолжительности цикла производства и контроля выпуска каждой серии вакцины. Если выпуск серии осуществляется только по сводному протоколу, то для решения административных вопросов потребуется не более недели или двух. Вместе с тем, это время может зависеть от нескольких факторов: прохождения таможенных формальностей; времени доставки документов в адрес НКО (накануне отправки или одновременно с поступлением груза с препаратом); административно-организационных мероприятий; времени для ознакомления со сводным протоколом сопровождения препарата; а также от дополнительной

загруженности по работе сотрудников НКО. Если в соответствии с законом требуется какие-либо испытания, то ВОЗ рекомендует провести минимальный объем таких исследований, как визуальный осмотр флакона (внешний вид и цвет препарата, состояние емкости и укупорки, ознакомление с текстом на этикетке флакона и осмотр упаковки). Если от НКО требуется проверить поступившие на таможенную или в адрес импортера/покупателя грузы с вакциной, то для оформления разрешения на ее выпуск потребуется дополнительное время.

И наконец, чтобы собрать исчерпывающие данные о «биографии» препарата, фирма-изготовитель должна быть информирована о любых требованиях по представлению сведений о каждом лицензированном препарате для включения в досье. С этой целью понадобится проведение целого ряда повторных испытаний.

### **Руководства и стандартные формы, разработанные НКО для внутреннего пользования**

Сотрудникам НКО необходимо разработать критерии и определить формализованный порядок действий и набор документов по оформлению разрешения на выпуск серии препарата. Одобренные в процессе лицензирования сводные протоколы сопровождения серии препарата окажутся тем методическим документом, на основании которого будет проводиться оценка серии до ее выпуска. Если в стране-импортере помимо рекомендуемых ВОЗ требований по формированию сводного протокола существуют и свои требования, то последние должны быть учтены в сводном протоколе. Дополнительные данные, представляемые в соответствии с принятыми в стране требованиями, можно привести на отдельном информационном листке, или для этого можно разработать комплексный сводный протокол.

Следует разработать бланк учетной ведомости, предусмотрев в нем достаточно места для отображения всей необходимой информации и данных, подписей и дат для регистрации поступающей серии, одобрения ее выпуска или отбраковки серии. В учетных записях должна фиксироваться следующая информация:

- даты, информация, сведения о сопроводительных документах и полученных пробных образцах по каждой серии;
- единый входящий номер по каждой серии в целях ее отслеживания; и
- отобранная кандидатура специалиста НКО по оценке, крайний срок проведения обзора и его результаты и дата оформления аттестационного свидетельства или отказа в его выдаче.

Даты получения любой дополнительной информации или проведения переговоров/обмена письмами с фирмой-изготовителем/импортером относительно отправки серии препарата должны быть снабжены перекрестными ссылками на учетно-регистрационный номер.

Сотрудникам НКО следует разработать внутренний СПД по обеспечению выпуска серии препарата для того, чтобы дать характеристику последовательности соответствующих этапов, определить кандидатуры ответственных за каждый этап и наметить схему ссылок на все документы, а также на стандартные формы и контрольные перечни, используемые на протяжении всего процесса. Стандартная форма СПД предложена в документе WHO/VSQ/97.01 (2). Чтобы выпустить серию препарата, необходимо выполнить определенный объем административно-организационной и канцелярской работы, а также проанализировать данные, поступившие от фирмы-изготовителя. СПД должен включать подробные сведения обо всех указанных этапах.

В целях стандартизации анализа информации, изложенной в сводном протоколе, по каждой разновидности вакцины следует составить контрольные перечни, предусмотрев возможность проставления отметок, которые подтверждали бы наличие информации по каждому разделу утвержденного сводного протокола по выпуску вакцины. Там же следует указать раздел по анализу информации на этикетках и оставить место для замечаний и регистрации каких-либо разночтений или проблем, выявленных при проведении обзора. Любые контакты с фирмой-изготовителем в целях выяснения возникших вопросов должны фиксироваться на таком формуляре или на прилагаемом к нему отдельном листке с подписью и датой. Ради сохранения полной преемственности в отслеживании информации на бланке контрольного перечня должно быть оставлено место для проставления входящего (учетно-регистрационного) номера.

После определения формата общего контрольного перечня по сводному протоколу выпуска вакцины необходимо составить *главные контрольные перечни по сводному протоколу* выпуска каждой серии лицензированной вакцины, перечислив в них конкретные клеточные линии, штаммы, посевной материал, питательные среды и другие материалы, которые были одобрены для использования в процессе производства и тестирования. Контрольные перечни по анализу протоколов должны включать в себя технические требования на проведение испытаний и, по возможности, ссылку на первоисточник таких требований (лицензию, ВОЗ, фармакопею), чтобы можно было определить, соответствует ли партия препарата техническому описанию лицензии. До того, как любой контрольный перечень или главный контрольный перечень станут использоваться в повседневной практике, последние подлежат анализу и одобрению старшим должностным лицом НКО, на которое возложена ответственность за выпуск вакцин.

Названные главные контрольные перечни служат для того, чтобы сопоставить информацию, представленную в сводном протоколе фирмы-изготовителя по каждой серии препарата, с порядком действий, материалами, испытаниями и техническими условиями, которые были одобрены при лицензировании, а также чтобы проверить срок действия лицензии и идентичность проставленных подписей. Для анализа содержания информации на этикетках и листках-вкладышах следует также иметь копии одобренных этикеток и листов-вкладышей.

Кроме того, необходимо разработать бланк официального аттестационного свидетельства на выпуск серии препарата. ВОЗ предлагает пользоваться типовыми аттестационными свидетельствами на выпуск большинства разновидностей вакцин (31-44), а также свидетельствами общего назначения (см. Дополнение 2 из п. 7; Приложение 3 из п. 15; и Приложения 1 и 2 из п. 18 в разделе «Справочные материалы»). Дополнение 2 из п. 7 “Model Certificate for the release of vaccines acquired by the United Nations Agencies” (Образец аттестационного свидетельства на выпуск вакцин, приобретаемых учреждениями системы ООН) включено в данное руководство в виде Дополнения 1. Предложенные типовые формы могут быть заимствованы НКО в неизменном виде или использованы в качестве образца для разработки собственных вариантов аттестационных свидетельств.

В аттестационном свидетельстве помимо позиций из рекомендуемой ВОЗ типовой формы свидетельства должны быть учтены любые национальные требования. В приводимых формулировках должно быть четко указано соответствие конкретным техническим требованиям – требованиям ВОЗ, национальным требованиям или и тому, и другому.

В странах-производителях вакцин фирма-изготовитель напрямую предоставляет НКО/НКЛ для оценки необходимые пробные образцы и документы. В случае стран-импортеров груз серии вакцины обычно прибывает в порт ввоза, указанный в адресе покупателя. В зависимости от действующих в стране законов НКО может провести первичную проверку препарата в порту ввоза или на складе импортера.

Для специалистов НКО следует подготовить отдельный контрольный перечень по первичной верификации поступающих грузов, если такая проверка происходит в порту ввоза. Если при верификации осуществляется отбор пробных образцов флаконов, то необходимо вести учет отобранного количества и условий их транспортировки, и эту информацию следует заносить в учетную ведомость.

НКО надо позаботиться о том, чтобы условия хранения и карантинный статус прибывшего груза с препаратом были удовлетворительными до конца периода отпуска покупателю серии препарата. Если в соответствии с действующим законодательством таможенная служба обязана хранить препарат до его отпуска, то в этом случае условия хранения всевозможных импортируемых вакцин на складе таможни должны быть адекватными, а доступ на его территорию ограничен. Если же препарат адресован для отгрузки импортеру или покупателю, то должен быть механизм, посредством которого НКО может обеспечить надлежащее хранение препарата в карантинных условиях вплоть до его отпуска. Эти мероприятия должны быть внесены в СПД вместе с контрольным перечнем вопросов по учету данной процедуры. Контрольные проверки складских помещений должны проводиться на регулярной основе. Национальный орган стандартизации и контроля лекарственных средств может оказать в этом свое содействие. В справочных целях через ВОЗ было издано отдельное руководство по техническим условиям эксплуатации холодильных и морозильных камер (47).

## **Профессиональная подготовка**

Подготовка специалистов по вопросам оформления разрешений на выпуск серии препарата представляется необходимой для обеспечения слаженной и эффективной работы коллектива на переходном этапе, предворяющем выпуск серии препарата, в связи с чем каждый новый сотрудник НКО должен быть готов к выполнению своей роли в оформлении выпуска серии препарата.

Несмотря на то, что ответственность за подготовку сводных протоколов сопровождения серий препарата возлагается на фирму-изготовителя, сотрудник НКО, который занимается обзором сводных протоколов сопровождения серий препарата, должен иметь возможность получить опыт в проработке этих документов прежде, чем приступить к повседневной практике оформления выпуска серии препарата. Сотрудникам, специализирующимся по конкретной вакцине, следует сопоставить предложенные ВОЗ типовые модели с техническим архивом, чтобы ознакомиться с техническими условиями по всем технологическим операциям, перечисленным в сводном протоколе. Сотрудники должны принимать участие в разработке обычных и главных контрольных перечней по каждому типу вакцины и по каждой фирме-изготовителю, в том числе по утвержденным техническим условиям. Специалист, отвечающий за получение поступающих документов, касающихся серии препарата и его пробных образцов, и ведение журнала учета, должен пройти инструктаж относительно соответствующих мероприятий и сроков их проведения.

Еще до начала реализации принятого решения следует подготовить соответствующие указания и довести их до сведения фирм-изготовителей, чтобы у них было достаточно времени для формирования дополнительной документации. Если возникнет необходимость в использовании предложенного ВОЗ типового сводного протокола, то в порядке консультации с указаниями по данному вопросу можно ознакомиться в соответствующей публикации ВОЗ из серии TRS. Если же требуется разработка странового сводного протокола, то фирмам-изготовителям необходимо будет получить официально утвержденные экземпляры протокола по каждому типу выпускаемых ими вакцин, а также иметь достаточно времени для проведения обзора и выяснения вопросов по существу новой процедуры оформления разрешения на выпуск серии препарата.

Кроме того, эту информацию необходимо сообщить покупателям вакцины и сотрудникам программ иммунизации, чтобы они заблаговременно получили соответствующие указания относительно порядка рассмотрения данного вопроса и сроков реализации мероприятий по выпуску серии вакцины и чтобы у них была возможность внедрить новые принципы организации работы в повседневную практику оформления приема и доставки поступающих грузов. Покупателям следует проверить получение аттестационного свидетельства НКО на выпуск серии препарата, чтобы убедиться в наличии официального разрешения на распространение серии препарата.

## **Реализация программы мероприятий по обеспечению выпуска серии препарата**

Одновременно с работой по подготовке информационных писем, СПД, методических рекомендаций и документов и по обучению персонала необходимо разработать планы по реализации программы мероприятий по обеспечению выпуска серии препарата. Следует составить график таких мероприятий и довести необходимую информацию до сведения поставщиков и покупателей.

Необходимо тщательным образом проанализировать планы проведения в жизнь программы мероприятий по обеспечению выпуска серии препарата на ее начальном этапе. Важно позаботиться о том, чтобы с самого начала оформление выпуска серии проходило с должной эффективностью и чтобы в поставках вакцины покупателям и для программ иммунизации было как можно меньше сбоев. Процесс введения новых ограничений в отношении поставщиков всегда сопряжен с трудностями, поэтому важно создать, по мере возможности, наиболее благоприятные условия на переходном этапе. Как сказано выше, первым шагом на этом пути является подготовка необходимых инструкций и организация обучения персонала.

Расчетные количественные данные по сериям вакцины каждого типа, которые будут поступать ежегодно, можно получить на основании статистики закупок за предшествующие годы и/или планов мероприятий по программе иммунизации. Опираясь на полученные цифровые данные, можно будет рассчитать объем работы НКО. Следует также провести оценку загруженности по работе каждого члена коллектива НКО, чтобы решить вопрос о пересмотре их функциональных обязанностей или принять решение о приеме на работу новых сотрудников. Если ожидается импорт серий вакцин в большом количестве, то представляется целесообразным предусмотреть реализацию программы поэтапно с тем, чтобы обработка грузов с вакцинами в рамках программы выпуска каждой их серии проводилась через определенные промежутки времени. В зависимости от конкретной разновидности вакцины и поставщиков это можно будет сделать по принципу принадлежности к тому или иному типу препарата или к фирме-изготовителю. Такой подход позволит сотрудникам НКО справиться с возросшим объемом работы и ознакомиться с порядком оформления разрешений на выпуск серии препарата.

Важно самым тщательным образом проанализировать решение о конкретных сроках реализации программы мероприятий по выпуску серии препарата. На начальном этапе осуществления такой программы будет надежнее запланировать больше времени, чем нужно, от момента получения вакцины до ее выпуска, а в дальнейшем сократить этот период, – это лучше, чем недооценить потребность во времени и потом пытаться справиться с задержкой в оформлении документов, невольно поставив под удар авторитет НКО.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Разработайте методические рекомендации для фирм-изготовителей и/или импортеров по представлению документов для оформления разрешения на выпуск серии вакцины, а также по необходимому уровню детализации приводимых производственных и контрольных данных.
- Уточните содержательную часть и формат или образец письма/бланка заявки на выпуск серии препарата.
- Разработайте и утвердите принятый в НКО СПД, регламентирующий внутреннюю процедуру по оформлению выпуска серии препарата, в том числе блок-схему этого процесса и кандидатуры ответственных лиц, и убедитесь в наличии основных подписей и подписей, скрепляющих документ.
- Составьте список необходимых вспомогательных материалов, которые должны быть представлены каждой фирмой-изготовителем в качестве документов, сопровождающих любую серию той или иной вакцины.
- Разработайте учетную ведомость, предусмотрев в ней текстовые поля для отображения информации по каждой серии вакцины, поступившей в целях оформления разрешения на ее выпуск. Информация такого рода может включать следующее:
  - наименование препарата;
  - фирма-изготовитель;
  - фамилия, подпись, должность ответственного лица и дата составления заявки;
  - дата получения;
  - номер серии;
  - число препаратов в серии;
  - входящий (учетно-регистрационный) номер;
  - дата изготовления;
  - срок годности;
  - условия хранения;
  - дозировка и лекарственная форма;
  - форма расфасовки препарата (отдельные дозы/флакон);
  - растворитель;
  - номер серии растворителя;
  - получение сводного протокола;
  - получение этикеток и листка-вкладыша;
  - получение пробных образцов, количество флаконов;
  - назначенный специалист по оценке;
  - необходимая оценка;
  - крайний срок проведения оценки.
- Подготовьте образец факсимильного сообщения с уведомлением фирмы-изготовителя о поступлении документов.
- Разработайте инструкции для персонала по ведению журнала учета по каждой серии вакцины, на выпуск которой необходимо оформить разрешение, в том

числе по системе присвоения входящего (учетно-регистрационного) номера и по уведомлению поставщика о ее получении.

- Составьте контрольный перечень по ведению учета результатов обзора сводного протокола по каждой вакцине в отдельности, включая технические условия проведения каждого испытания.
- Составьте главные контрольные перечни по каждой лицензированной вакцине.
- Разработайте официальное аттестационное свидетельство государственного образца на выпуск серии препарата, а также стандартную форму отказа в выпуске серии.
- Подготовьте полное досье на каждую лицензированную вакцину, включая копии документа, где изложены условия выдачи лицензии (срок действия, особые требования и т.д.), одобренный сводный протокол, главный контрольный перечень и список всех документов, необходимых для оформления разрешения на выпуск серии конкретной вакцины.
- Разработайте систему регистрации и хранения заполненных контрольных перечней действий по итогам проведения обзора каждой серии лицензированной вакцины.
- Обеспечьте профессиональную подготовку штатных сотрудников по опубликованным ВОЗ рекомендациям по производству и контролю конкретных типов вакцин, чтобы они приобрели практические знания в области вакцин, которые им предстоит анализировать при оформлении разрешений на их выпуск. Для обзора документов, касающихся вакцин против вирусных и бактериальных инфекций и ассоциированных вакцин, необходимы специальные знания и опыт.
- Организуйте проведение учебных занятий, посвященных описанию функциональных обязанностей и профессиональной ответственности сотрудников, которые непосредственно участвуют в оформлении разрешения на выпуск серии препарата, или производственная деятельность которых оказалась под влиянием мероприятий по обеспечению выпуска серий вакцин на этапе реализации вышеупомянутой программы, обеспечив охват:

- сотрудников НКО;
- представителей фирм-изготовителей/импортеров;
- таможенников (при изменении установленного порядка);
- персонала программ вакцинопрофилактики.

### **3. Обеспечение доступа к досье на препарат и к национальной контрольной лаборатории для отслеживания важнейших моментов при выпуске серии препарата, а также к отчетам о результатах приемочного контроля и поступившим жалобам, если возникли какие-то проблемы (все страны)**

#### ***А. Дискуссия***

При проведении обзора сводных протоколов сотрудникам НКО понадобится доступ к другим документам, чтобы владеть всей наиболее свежей информацией по

каждому конкретному вакцинному препарату. К таким документам можно отнести досье по лицензированию, пересмотренные варианты лицензии/лицензии с продленным сроком действия, утвержденные вариации в первоначальном варианте лицензии, комплект материалов с жалобами, заключения о побочных реакциях и отчеты предприятия о результатах приемочного контроля, поступившие в связи с оформлением разрешения на выпуск препарата. Для перепроверки приведенных в сводном протоколе сведений о результатах эксплуатационных и контрольных испытаний в соответствии с методами, оговоренными в лицензии, следует изучить досье по лицензированию (досье на препарат). Поступившие жалобы могут указывать на возникшие проблемы, о которых можно навести справки в процессе оформления разрешения на выпуск серии препарата. Заключения о побочных реакциях, связанных с качеством вакцины, должны быть доведены до сведения сотрудников, занимающихся оформлением выпуска, чтобы выяснить, имеются ли основания для более детального анализа новых серий вакцины на предмет выявления потенциальных проблем. Из отчетов о результатах приемочного контроля можно узнать о возникших на предприятии проблемах, которые могут сказаться на качестве вакцин и послужить поводом для более детальной оценки отдельной(ых) серии(й) вакцины.

Лица, отвечающие за лицензирование, контроль выполнения правил GMP на предприятии и надзор за ситуацией на местах, обязаны сообщать специалистам, которые занимаются оформлением разрешения на выпуск серии препарата, о любых изменениях в условиях выдачи лицензии или проблемах с использованием вакцины. Важно, чтобы перед выпуском каждая серия вакцины проходила оценку в соответствии с условиями выдачи действующего варианта лицензии и с полным знанием таких параметров вакцины, как безопасность, качество и эффективность.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Договоритесь о предоставлении доступа к информации с сотрудниками НКО, отвечающими за другие данные по вакцинам, например, за ведение учета жалоб по поводу поствакцинальных побочных реакций (ПВПР), отчеты о результатах приемочного контроля и досье по лицензированию. Должна быть создана система регулярного обмена информацией между различными структурными подразделениями.
- Если сотрудники, отвечающие за оформление документов по выпуску серии препарата, не входят в состав группы специалистов по оценке качества в связи с лицензированием, то для ознакомления с технологическими операциями и методиками контроля по каждой фирме-изготовителю данной вакцины обзор подшивки документов на препарат можно поручить персоналу, оформляющему разрешения на выпуск конкретных вакцин.
- Регулярно обновляйте полное досье на каждую лицензированную вакцину (см. 2В) вместе с копиями (или перекрестными ссылками на) отчетов о результатах приемочного контроля, перечнем всех ПВПР и материалами жалоб по поводу конкретных серий вакцины, а также со списком всех пересмотренных

вариантов лицензии/лицензии с продленным сроком действия и поправок к утвержденной лицензии или вариаций к первоначальному варианту лицензии.

#### **4. Ведение рабочей документации по данным выпуска серии препарата в целях анализа стабильности параметров качества, а также организация непрерывного обзора и научного диалога с фирмами-изготовителями по вопросам, касающимся показателей контроля качества (все страны)**

##### *А. Дискуссия*

Помимо выдачи разрешения на выпуск каждой серии вакцины для использования в стране НКО страны-импортера должен заниматься оценкой результатов, полученных фирмой-изготовителем при анализе данных испытаний по всем сериям препарата, на которые необходимо оформить разрешение на выпуск, чтобы выявить происходящие с течением времени какие-либо изменения или тенденции в технологическом процессе, заводских испытаниях или результатах проверки системы контроля качества. Для страны-импортера вакцин, где выпуск серий препарата принято оформлять на основании сводного протокола, проводимый анализ будет главным образом заключаться в обзоре временных тенденций изменения технологических данных по отдельным препаратам, а также в сопоставлении данных от фирмы-изготовителя с данными НКО страны происхождения, если в аттестационном свидетельстве на выпуск серии будут приведены подробные результаты испытаний. Любые заметные колебания качества подлежат оценке и обсуждению с фирмой-изготовителем или с НКО страны происхождения, чтобы определить потенциальное воздействие таких колебаний на безопасность и эффективность вакцины. Расследование нестабильности качества позволит уточнить причины этих изменений – связаны ли они с исходными материалами, технологией производства или с заводскими испытаниями.

Потребуется значительное количество серий по каждой вакцине прежде, чем будут выявлены какие-либо тенденции, поэтому данный анализ может иметь место лишь после внедрения в практику реально действующей системы выдачи разрешений на выпуск серии препарата и оформления заявочной документации на выпуск нескольких серий конкретной вакцины. Планы по проведению анализа тенденции изменения данных должны составляться заблаговременно. Целесообразно установить контакты с другими НКО, которые имеют в распоряжении устойчиво работающие НКЛ, включая национальный ОКЛ, возможно, обладающий достаточным опытом в проведении анализа тренда.

В этих планах должны быть учтены решения по обязательному анализу соответствующих параметров по каждой вакцине, применяемым методам и тенденциям и/или критериям, которые считаются важными в отношении отдельных вакцин. В случае испытаний, предполагающих использование эталонных вакцин, в зависимости от исходных параметров вакцины можно будет судить о стабильности применяемой фирмой-изготовителем методики испытаний,

а результаты анализа отдельных серий вакцины будут говорить о стабильности технологического процесса.

То, какие именно параметры окажутся важными, зависит от объема информации о конкретном препарате/исследовании. Как правило, принято отслеживать всего лишь один или два параметра, причем специфическая активность присутствует всегда. Имеющиеся данные можно представить графически и продемонстрировать среднее значение и среднеквадратическое отклонение от среднего значения в 2 или 3 точках в виде отдельных линий на графике. Таким путем можно убедиться в наличии устойчивости и без труда визуально отследить наметившиеся тренды. Можно также провести анализ с помощью компьютера, если для этого имеется подходящее программное обеспечение, или такие программы можно разработать. Процедура проведения анализа должна быть документально оформлена, и если проявляются какие-то тенденции или возникают неожиданные отклонения, то это обстоятельство послужит основанием для определения курса последующих действий.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Обратитесь в ВОЗ или к другим авторитетным регламентирующим органам с просьбой дать рекомендации по поводу статистически выверенных методов проведения анализа тренда по конкретным вакцинам.
- Начинайте с графического отображения результатов анализа специфической активности по каждой серии и соответствующих величин эталонной вакцины за какой-то промежуток времени.
- Узнайте об учебных курсах или справочниках по биостатистике, где дается информация о проведении анализа тренда в связи с биологическими препаратами. Организуйте профессиональное обучение персонала по вопросам анализа тенденции изменения.
- Изучите ситуацию относительно наличия или возможной разработки компьютерной программы по обработке данных для проведения анализа тренда.
- Обновите данные полного досье на каждую вакцину с учетом результатов анализа тренда.

## **5. Формализованные критерии для освобождения от процедуры оформления разрешения на выпуск серии препарата (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Бывают ситуации, когда НКО страны-импортера вправе или вынужден принять решение об освобождении от процедуры оформления разрешения на выпуск серии вакцины.

Одна из таких ситуаций связана с поставками вакцин через ЮНИСЕФ. В соответствии с проводимой ВОЗ процедурой преквалификации в целях

подтверждения приемлемости сбыта препаратов для учреждений системы ООН требуется, чтобы вакцина была лицензирована в стране-импортере, и чтобы каждая ее серия сопровождалась аттестационным свидетельством НКО страны происхождения. Если речь идет о вакцинах для РПИ, закупаемых через ЮНИСЕФ, то на такой препарат в стране-импортере должна быть выдана лицензия, и в этом случае тщательное исследование каждой его серии не является обязательным. Тем не менее, по любой серии вакцины необходимо получить сводный протокол; убедиться в том, что условия транспортировки груза не нарушались, что этикетки и сопроводительные документы в полном порядке и что проводился отбор пробных образцов, если в этом была необходимость, с регистрацией полученных данных в учетном журнале НКО.

Не исключена также и другая ситуация. В целом, во всех промышленно развитых странах с широко известными НКО/НКЛ принято оформлять разрешение на выпуск каждой серии отечественных биологических препаратов. За последние несколько лет новые регламентирующие положения были реализованы в некоторых из таких стран, где практика стандартизации и контроля биологических препаратов имеет многолетнюю историю, и немало фирм-изготовителей выпускают продукцию приемлемого качества, опираясь на отлаженную систему контроля биологических препаратов. На основании этих положений фирма-изготовитель может претендовать на соответствие или удовлетворять новым критериям по освобождению от процедуры оформления разрешения на выпуск серии препарата (56). От фирмы-изготовителя с определенной периодичностью требуется присылать отчетные данные о реализации серий препарата. Как правило, вакцины не попадают в категорию препаратов, освобождаемых от процедуры оформления выпуска, но необходимость в этом может появиться. Поскольку любая вакцина, претендующая на освобождение такого рода, будет отличаться прекрасными характеристиками и полным соответствием на протяжении длительного периода времени установленным требованиям, а также устойчивыми параметрами технологии производства под строгим и эффективным контролем, то сам факт освобождения от установленной процедуры будет указывать на высокое качество препарата. Лицензирование такой вакцины в стране-импортере, где действует правило по оформлению разрешения на выпуск серии препарата специалистами НКО страны происхождения, может оказаться неправомерным. Для того, чтобы была возможность оформлять лицензии на эти вакцины или разрешения на выпуск их серий, специалистам НКО страны-импортера необходимо будет принять решение об освобождении таких препаратов от установленной процедуры, о пересмотре или отказе от требований, предъявляемых НКО к выпуску серии препарата в стране происхождения. В обход всех этих формальностей НКО страны-импортера вправе разрешить выпуск серии препарата исключительно на основании сводного протокола от фирмы-изготовителя. В данной ситуации следует выполнить одно условие – в НКО страны-импортера для включения в досье должны быть также представлены необходимые заключения по производству и выпуску всех серий этого препарата.

Любая ситуация, при которой можно будет отказаться от оформления разрешения на выпуск серии препарата, должна соответствовать строгим критериям и быть заранее просчитанной. Фирмы-производители импортируемой вакцины должны иметь полную информацию об этих критериях; их следует инструктировать об обязательном уведомлении НКО при любом пересмотре требований к оформлению выпуска серии в своей стране, так как пересмотр может повлиять на условия лицензирования в стране-импортере.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Составьте перечень возможных ситуаций, при которых допускается освобождение от процедуры оформления разрешения на выпуск серии препарата, включая соответствующие критерии.
- Определите условия приема вакцины, которая уже не подлежит процедуре оформления разрешения на выпуск серии в стране происхождения. При этом, возможно, стоит ограничиться списком лишь некоторых стран с весьма авторитетными НКО, рекомендациями ВОЗ в каждом конкретном случае, обязательным оформлением разрешения на выпуск серии препарата в стране-импортере и наличием ежегодных списков серий вакцин, реализуемых по всему миру.
- Разработайте стандартную форму освобождения от таких формальностей, которая будет использоваться при возникновении вышеназванных ситуаций. Копия такого документа о постоянном освобождении от действующей процедуры оформления выпуска серии должна быть включена в полное досье на вакцину. Документ об освобождении конкретных серий препарата должен прилагаться к подшивке материалов по отдельной серии.

# **Модуль 4:**

## **ПРОВЕДЕНИЕ ОЦЕНКИ ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ/ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Введение**

Иногда ситуация складывается таким образом, что национальным контрольным органам необходимо провести оценку качества вакцин и других биологических препаратов, для тестирования которых у них должны быть реальные возможности. В процессе проведения оценки в связи с лицензированием или внесением вариации в первоначальный вариант лицензии такие испытания могут быть обусловлены необходимостью подтвердить результаты анализов, полученных фирмой-изготовителем. Потребность в этом может возникать при оформлении разрешения на выпуск серий определенных препаратов в соответствии с нормативными требованиями страны пребывания фирмы-изготовителя. Допускаются случаи тестирования препаратов, в отношении которых поступали жалобы, или была зарегистрирована побочная реакция, в связи с чем было предпринято отдельное расследование. В практике работы некоторых контрольных органов принято заниматься оценкой устойчивости вакцин посредством проведения серии испытаний накануне истечения допустимого срока хранения того или иного препарата.

Для выполнения этой задачи национальные контрольные органы должны иметь доступ к лабораториям соответствующего уровня, на базе которых можно осуществлять такие исследования.

Успешно функционирующая лаборатория, специализирующаяся по вакцинам, является одним из важнейших компонентов системы стандартизации и контроля вакцин (20). Ее сотрудники владеют необходимыми знаниями и опытом в области вакцинологии, которые могут оказаться полезными при принятии регулятивных решений, например, при оценке выданных разрешений на торговые операции и при анализе данных проведения клинических испытаний.

В стране-производителе вакцин наличие действующей лаборатории представляется необходимым для обеспечения производственной деятельности национального контрольного органа. Такая лаборатория может либо быть одним из структурных подразделений контрольного органа, отдельного ведомства или института, находящегося в подчинении НКО, либо выполнять исследования по контракту. Основное требование заключается в том, чтобы для решения поставленных задач

НКО имел доступ к соответствующей лаборатории. Независимо от организационной структуры лаборатории приняты конкретные критерии качества, которые являются обязательными для адекватного проведения исследований, что гарантирует соответствие национальным стандартам уровня качества вакцин, используемых в рамках программ иммунизации или на рынке с ограниченным числом участников.

Для создания любой лаборатории требуется немало времени и большие материальные затраты, поскольку в ней проводятся сложные, дорогостоящие лабораторные испытания, которые подлежат стандартизации, валидации и интерпретации. Персонал с должным уровнем подготовки и специальными знаниями, необходимыми для выполнения сложных, требующих пристального внимания процедур, может сохранить свой профессионализм только в том случае, если он задействован в проведении лабораторных исследований на регулярной основе. Результаты испытаний, проводимых от случая к случаю, подлежат повторной проверке на достоверность.

Для стран-импортеров вакцин с недавно созданными контрольными органами проведение рутинных исследований вакцин не является обязательным при оформлении разрешения на выпуск серии вакцин, приобретаемых следующим образом: через учреждения системы ООН; или в странах с общепризнанным НКО, если на такую вакцину имеется лицензия, а выпуск на ее серию оформлен в стране происхождения (см. модуль 3 по оформлению разрешения на выпуск серии препарата).

Однако, бывают случаи, когда образцы вакцин подлежат обязательному тестированию. К таким случаям можно отнести следующие ситуации: испытания серий вакцины в связи с лицензированием; исследования на стабильность; образцы, взятые на местах по схеме случайного отбора; пробы, отобранные в ответ на поступившие жалобы; образцы материала, взятого при расследовании в связи с побочной реакцией; или положения в действующем законодательстве страны-импортера, предписывающие тестирование проб из каждой серии вакцины. Кроме того, перед лабораторией может быть поставлена задача по обеспечению надлежащего хранения проб вакцин для нужд НКО. В таких случаях НКО страны-импортера вакцины должен иметь доступ к соответствующей лабораторной сети. Эти лаборатории должны отвечать определенному набору критериев по тем испытаниям, которыми они занимаются. НКО страны-импортера должен быть готов к тому, чтобы провести оценку лабораторной службы и заключить контракт на такие лабораторные исследования, которые необходимы для обеспечения качества и безопасности вакцин.

Для обеспечения готовности к тестированию различных импортных вакцин, могут понадобиться несколько разных лабораторий, где накоплен необходимый объем специальных знаний и опыта. Следует обратиться в национальный орган стандартизации и контроля лекарственных средств, чтобы уточнить профиль действующих лабораторий и диапазон проводимых исследований. Такие

лаборатории могут оказаться и за пределами страны, если в стране-импортере нет необходимых высококвалифицированных специалистов. Если НКО участвует в программах сотрудничества с другими успешно функционирующими и авторитетными НКЛ, то в случае необходимости можно будет обращаться к ним за помощью в лабораторном деле и воспользоваться услугами уже сформировавшейся системы обеспечения качества лабораторных исследований (СОКЛИ) вакцин. Можно обратиться к сотрудникам ВОЗ, которые порекомендуют подходящую для этой цели лабораторию.

Ниже приводится перечень индикаторов видов деятельности и конкретных действий, которые считаются важнейшими для проведения лабораторных испытаний вакцин в рамках системы стандартизации и контроля. Все предложенные показатели играют ключевую роль в производственной деятельности лаборатории и в комплексе формируют систему обеспечения качества лабораторных исследований. С точки зрения задач, выполняемых НКО в странах-производителях вакцин, эти индикаторы касаются функционирования лишь отечественной лабораторной службы. Если же НКО заключают контракты на проведение лабораторных исследований, то где бы они ни осуществлялись – в странах-производителях или странах-покупателях вакцин, – эти индикаторы сохраняют свою актуальность, но несколько в ином плане, причем первостепенное внимание уделяется надзору за деятельностью лабораторий, входящих в независимую лабораторную сеть.

### **Индикаторы: проведение оценки испытательной лаборатории/ обеспечение доступности лабораторных исследований**

- **Долгосрочные обязательства со стороны руководства по внедрению системы обеспечения качества лабораторных исследований (все страны)**
- **Назначение на должность руководителя службы обеспечения качества (все страны)**
- **Наличие руководства по обеспечению качества (все страны)**
- **Документирование установленных процедур (в том числе контроль технической документации, СПД, планы проведения испытаний в целях контроля качества конкретных препаратов, политика повторного тестирования) (все страны)**
- **Общепринятая техническая документация (в том числе приемо-сдаточные акты, руководства по эксплуатации и журналы учета, графики проверок и технического обслуживания, валидационные протоколы) (все страны)**
- **Составление и выполнение плана профессиональной подготовки персонала (все страны)**
- **Наличие системы надзора и анализа (все страны)**
- **Действующий порядок оценки достоверности результатов всех исследований (все страны)**
- **Наличие программы обеспечения безопасности лабораторных исследований (все страны)**

- **Надлежащее использование, калибровка и поддержание в должном состоянии стандартов и эталонных реактивов** (все страны)
- **Мониторинг и анализ тенденций изменения данных лабораторных испытаний в зависимости от конкретного препарата и принятие при необходимости соответствующих корректирующих мер** (все страны)
- **Участие в проектах по профессиональному тестированию и совместных исследованиях** (все страны)

В рамках модуля по обеспечению лабораторных исследований будут рассмотрены все вышеперечисленные индикаторы с точки зрения их актуальности для НКО тех стран, в которых принято заключать контракты на проведение необходимых лабораторных исследований. По каждому индикатору даны материалы дискуссии по существу исходной информации и отдельный раздел с практическими рекомендациями.

## **1. Долгосрочные обязательства со стороны руководства по внедрению системы обеспечения качества лабораторных исследований (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Для нормального функционирования лаборатории или оценки деятельности лаборатории, работающей по контракту, должна быть система обеспечения качества лабораторных исследований с учетом выполняемых ею мероприятий и работ. Руководство обязано оказывать в этом как финансовую, так и политическую поддержку, чтобы создать условия для успешного выполнения НКО своих функций.

Любой НКО, заключающий контракты на оказание необходимых услуг, нуждается в долгосрочных обязательствах со стороны руководства в поддержку принимаемых им решений, которые касаются наиболее важных с его точки зрения лабораторных исследований. Такая потребность может заключаться в содействии проведению, согласно принятой процедуре, оценки в целях отбора лабораторий по установленным критериям и в одобрении со стороны руководства процесса принятия решений, связанных с заключением, продлением срока действия и расторжением контрактов на лабораторное обслуживание на основании ранее принятых критериев, регулирующих контрактные отношения.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Составьте письменный список критериев, которым должна соответствовать высококвалифицированная лаборатория, а также критериев проведения оценки предлагаемых лабораторных услуг, включая обоснование для принятия решений.
- Составьте смету ежегодных расходов на проведение необходимых лабораторных исследований, включая обоснование таких расчетов.

- Договоритесь о встрече с руководством, чтобы заручиться его поддержкой в отношении планов и затрат на оказание лабораторного обслуживания.
- ВОЗ выпустила методические рекомендации по заключению контрактов на лабораторное обслуживание в целях стандартизации и контроля вакцин (11). Эти рекомендации представляют собой отдельные этапы, связанные с выбором подходящей лаборатории, и вкратце изложены ниже. При проведении всех упомянутых мероприятий следует рассчитывать на поддержку со стороны руководства.

**Заимствовано из Дополнения 4 к публикации**  
**“Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities”**  
**(Нормативный контроль вакцин на основании опыта действующих органов**  
**стандартизации и контроля лекарственных средств) (11)**

1	Разработайте техническое задание на необходимый объем лабораторного обслуживания	Проводимые исследования Методы испытаний и их стандартизация Кадровый потенциал лаборатории Продолжительность цикла производства и контроля Цена Отчетные данные: необработанные данные, интерпретация данных Условия обеспечения конфиденциальности
1b	Составьте смету расходов в связи с заключением контракта	Стоимость услуг Изыскание необходимых средств
2	Определите критерии отбора (до того, как будут оформлены запросы/заявки на коммерческие предложения (ЗКП))	Рекомендации от других пользователей услугами лаборатории Стоимость каждого теста (оборудование, материалы и рабочее время) Накопленный опыт по проведению конкретных исследований Организация доставки образцов Ответы на коммерческое предложение Результаты предыдущих оценок
3	Составьте список возможных лабораторий, отвечающих установленным критериям	Список, который включает: наименование лаборатории; фамилию подрядчика; адрес; номер телефона; номер факса. Возможные варианты выбора: НКЛ, подчиняющаяся успешно работающему НКО с достаточным опытом в области тестирования вакцин Лаборатория, успешно прошедшая профессиональное тестирование и входящая в региональную лабораторную сеть ВОЗ Аккредитованная лаборатория с высоким уровнем профессионализма по выполнению конкретного(ых) исследования(й)
4	Приступайте к этапу заключения контрактов	Структурное подразделение (обычно занимающееся вопросами снабжения) с целью определить: наименование органа, оформляющего ЗКП лицо, подписывающее контракт распорядителя кредитов специалиста по платежам контракт на проведение определенного количества исследований или за определенный период времени Подготовьте ЗКП в соответствии с установленным порядком и включите подробное описание технического задания Отправьте ЗКП в лаборатории, отвечающие установленным критериям Проведите оценку полученных предложений с участием специальной комиссии или совместно с НКО на основании установленных критериев, включая весовые оценки выберите лабораторию с наиболее выгодным предложением и ценой
5	Оценка показателей качества работы лаборатории	Ответственное отношение к национальным потребностям в плане проведения испытаний в установленные сроки Простота интерпретации полученных необработанных данных Надежность полученных данных (анализ тренда, надзор со стороны НКО)

## **2. Назначение на должность руководителя службы обеспечения качества (все страны)**

### ***A. Дискуссия***

НКО, практикующему выдачу контрактов на проведение исследований сторонними лабораториями, необходимо иметь штатного руководителя службы обеспечения качества, который бы отвечал за координацию работы и проведение оценки потенциальных лабораторий, поддержание рабочих контактов с сотрудниками отдела по подготовке заявок на коммерческие предложения и контрактов, а также за анализ поступивших предложений и оценку показателей качества работы лабораторий.

Руководителю службы обеспечения качества предстоит нести ответственность за формирование политики в области качества и выполнение поставленных в этой связи задач, вести работу по заключению контрактов с лабораторной службой, следя за тем, чтобы субподрядные лаборатории и получаемые ими данные отвечали условиям заключения контракта, и обеспечивать процесс надлежащей отправки образцов на исследование в лабораторию(и). Кроме того, в его обязанности должно входить решение таких вопросов, как прием на работу новых сотрудников и организация профессионального обучения персонала НКО по актуальной тематике, чтобы специалисты умели со знанием дела оценивать результаты лабораторных испытаний и производственную деятельность лабораторий; и расстановка персонала для анализа методик проведения испытаний и их результатов.

Основная функция руководителя будет заключаться в непосредственном участии в контрактной деятельности. До того, как заключить контракт с другими лабораториями на оказание лабораторных услуг, руководитель НКО в первую очередь должен уточнить список исследований, необходимых как в повседневной практике, так и в чрезвычайных ситуациях. Следует также составить список потенциальных лабораторий, потребность в услугах которых возникнет наверняка, или эти услуги могут понадобиться в принципе. Такие находящиеся в ведении государственного сектора лаборатории, как лаборатории стандартизации и контроля лекарственных средств, как правило, имеют соответствующий персонал и оборудование для проведения химических, биохимических и некоторых микробиологических испытаний стерильных препаратов. Дополнительные потенциальные возможности связаны с деятельностью государственных диагностических лабораторий или университетских лабораторий по исследованиям в области иммунологии, микробиологии или управляемых(ой) инфекций(и), профилактика которых обеспечивается конкретными вакцинами. С этими лабораториями можно заключать контракты на проведение иммунологических тестов или анализов на специфическую активность. Если для осуществления испытаний требуется использование лабораторных животных, то в этом случае будет нужна лаборатория с адекватной изоляцией между помещением для содержания животных и манипуляционной комнатой, а также проверенный поставщик необходимых видов животных. Если для исследований нужен запас

бактериальных культур, клеточных линий или вирусов, то последние должны заготавливаться и храниться в условиях, проверенных и одобренных НКО, чтобы такой материал соответствовал условиям проведения испытаний. Если какое-либо выполняемое по контракту исследование предполагает принятие особых мер предосторожности, то НКО обязан добиться от лаборатории соблюдение таких мер предосторожности.

В целях заключения контрактов на лабораторное обслуживание следует внедрить в практику несколько административных процедур. НКО должен заблаговременно изучить вопрос о наличии потенциального конфликта интересов, связанных с выполнением других работ или контрактов, заключенных с лабораторией. С каждой независимой лабораторией следует заключать контракт в установленном порядке, указывая при этом кандидатуру ответственного руководителя и излагая условия заключения договора на проведение лабораторных исследований. Должно быть отдельное соглашение о проведении тестирования в соответствии с национальными критериями или критериями ВОЗ в отношении СОКЛИ, куда входит следующее:

- проведение испытаний в соответствии с утвержденным СПД;
- ведение учета всех данных и подпись ответственного лица под ними;
- наличие утвержденных критериев по повторному тестированию;
- определение периода времени для проведения исследований в полном объеме;
- соблюдение принципа конфиденциальности информации об источнике получения вакцины и результатах тестирования; и
- использование полученных данных на практике (8).

В условиях контракта должно быть предусмотрено право НКО на проведение, по его усмотрению, аудиторской проверки лаборатории и результатов тестирования. Сотрудники лаборатории также должны иметь ориентировочное представление о масштабе и периодичности планируемых исследований.

Руководителю НКО следует провести оценку уровня профессиональной подготовки штатных сотрудников и предложить готовый вариант или обеспечить разработку под своим контролем не только СПД, но и соответствующих бланков для учета результатов испытаний. Лаборатория обязана сформировать документацию по эксплуатации, техническому обслуживанию и калибровке каждой единицы оборудования, провести соответствующие аттестационные испытания/валидацию и обеспечить ведение журналов учета состояния и интенсивности использования оборудования, особенно если оно не предназначено для проведения исследований для НКО.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Назначьте штатного сотрудника, обладающего соответствующим опытом в лабораторном деле, координатором по заключению контрактов на лабораторное обслуживание.

- Составьте должностную инструкцию для руководителя службы, включая его функции и обязанности, связанные с планированием, организацией, осуществлением, мониторингом и финансированием работ по контракту на лабораторное обслуживание.

### **3. Наличие руководства по обеспечению качества (все страны)**

#### ***А. Дискуссия***

Руководство по обеспечению качества представляет собой один из документов НКО, где дано описание политики и задач в области качества и обязанностей по его обеспечению, а также организации производственной деятельности НКО в связи с качеством вакцин. В этом документе должны быть изложены планы мероприятий по каждой возможной ситуации, которая потребует проведения испытаний вакцины, и обозначены различные обстоятельства, при которых в целях обеспечения качества вакцин следует установить связи с фирмами-изготовителями или с НКО страны происхождения. В названное руководство должно входить описание не только всех мероприятий и рабочей документации, касающейся проведения оценки и аттестации субподрядных лабораторий, но и порядка разработки технического задания, подготовки заявок на коммерческие предложения, оценки поступивших предложений, выбора конкретных лабораторий, составления контрактов и анализа результатов лабораторных исследований в целях оценки качества вакцины в конкретных ситуациях.

ВОЗ обеспечивает методическую помощь в решении вопросов, связанных с контрактной деятельностью (см. выше раздел 1 и п. 11).

#### ***Б. Практические рекомендации***

- Разработайте руководство по обеспечению качества, предусмотрев в нем все виды деятельности, которые относятся к компетенции НКО и связаны с качеством вакцин, включая описание конкретных ситуаций, обуславливающих необходимость привлечения лабораторной службы.
- Включите в руководство по обеспечению качества список требований, предъявляемых к оценке потенциальной лаборатории, выполняющей исследования по контракту. Ниже приводится конкретный пример того, информация какого рода представляется необходимой.

i) Уточните ситуации, обуславливающие потребность в лабораторных исследованиях. Диапазон возможных ситуаций включает следующее:

- первоначальное лицензирование;
- внесение вариации в первоначальный вариант лицензии, предусматривающей изменение препарата или методики испытаний;
- поступление жалоб;
- расследование в связи с побочной реакцией;

- взятие образцов на местах по схеме случайного отбора;
  - тестирование на устойчивость;
  - хранение отобранных проб;
  - подтверждение данных из сводных протоколов ведения серии препарата;
  - анализ тенденций или аберрационных данных из сводных протоколов ведения серии препарата.
- ii) Уточните уровень компетентности и профессиональные качества специалистов по различным испытаниям вакцин, включая:
- биохимические испытания;
  - химические анализы;
  - иммунологические исследования;
  - микробиологические тесты/анализы на стерильность;
  - исследования клеточных культур;
  - опыты на животных.
- iii) Уточните условия, которым должна соответствовать приемлемая лаборатория, обратив внимание на:
- профессиональные качества персонала;
  - личность ответственного руководителя;
  - договоренность о проведении работ в соответствии с требованиями НКО в отношении СОКЛИ/GLP:
    - СПД, валидация результатов анализов, критерии повторных испытаний, подходящие условия хранения биологических исходных материалов и эталонов/стандартов, ведение учетной документации, тестирование сырьевых материалов, сегрегация материалов от другой производственной деятельности в лаборатории, техническая документация и калибровка оборудования, особые меры предосторожности, если в этом есть необходимость;
  - договор о проведении сотрудниками НКО аудиторских проверок;
  - договоренность о проверке принятых графиков и крайних сроков и проведение первоочередных работ при поступлении заявки;
  - соблюдение конфиденциальности;
  - отсутствие конфликта интересов.
- iv) Уточните условия заключения контрактов с разными лабораториями и составьте эти документы в соответствии с юридическими требованиями. В контрактах следует предусмотреть право НКО на проведение аудиторской проверки лаборатории.
- v) Организуйте учебные курсы для сотрудников НКО по проведению аудиторских проверок лабораторий, помещений для содержания лабораторных животных и результатов испытаний. Составьте адресные

- контрольные перечни на случай аудиторских проверок каждой субподрядной лаборатории.
- vi) Наведите справки о лабораториях в системе НКО с международным авторитетом, чтобы к ним можно было обратиться за помощью в сложных ситуациях.

#### **4. Документирование установленных процедур (в том числе контроль технической документации, СПД, планы проведения испытаний в целях контроля качества конкретных препаратов, политика повторного тестирования) (все страны)**

##### ***А. Дискуссия***

В случае проведения исследований сотрудниками субподрядной лаборатории на НКО возлагается ответственность за следующие вопросы:

- оказание методической поддержки при проведении испытаний, особенно когда необходимо обеспечить внедрение каких-либо тестов в практику; или
- проведение оценки адекватности стандартного порядка действий и формуляров, заполняемых субподрядной лабораторией в соответствии с условиями контракта по каждому конкретному исследованию.

При оформлении заявок на коммерческие предложения в лаборатории следует направлять не только техническое задание, но и подробную информацию о характере выполняемых анализов. Таким образом сотрудники лаборатории будут знать, какому порядку действий они должны следовать и какая документация должна быть подготовлена в связи с оформлением коммерческого предложения.

##### ***Б. Практические рекомендации***

- Имейте у себя экземпляры фармакопей (USP, EP) и другие публикации по стандартизованным методам.
- Имейте у себя руководство ВОЗ по лабораторному делу (5), где даны подробные инструкции по испытанию вакцин, используемых программами иммунизации, на специфическую активность.
- Имейте у себя “*WHO guide to good manufacturing practices requirements Part 1*” (Руководство ВОЗ по надлежащей практике организации производства, Часть 1) (2) и Руководство ВОЗ по СОКЛИ (8) в качестве методических материалов по организации исследований в субподрядных лабораториях.

#### **5. Общепринятая техническая документация (в том числе приемосдаточные акты, руководства по эксплуатации и журналы учета, графики проверок и технического обслуживания, валидационные протоколы) (все страны)**

## ***А. Дискуссия***

По аналогии с вышеизложенным в запросе на коммерческое предложение (ЗКП) НКО должен представить подробное описание требований, предъявляемых к техническим условиям на оборудование, документации, техническому обслуживанию и ремонту, уровню квалификации и калибровке, чтобы лаборатории могли должным образом отреагировать на этот запрос. НКО обязан проанализировать этот объем информации и выбрать наиболее подходящую лабораторию.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Имейте у себя “*WHO guide to good manufacturing practices requirements*”, Part 1(2), Part 2: (3) (*Руководство ВОЗ по надлежащей практике организации производства, Часть 1, Часть 2*) и Руководство ВОЗ по СОКЛИ (8) в качестве методических материалов по эксплуатации оборудования в субподрядных лабораториях.

## **6. Составление и выполнение плана профессиональной подготовки персонала (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Руководитель службы обеспечения качества, отвечающий за проведение исследований субподрядными лабораториями, обязан проследить за тем, чтобы персонал имел достаточно высокий уровень квалификации и профессиональной подготовки для проведения такой аналитической работы, как оценка коммерческих предложений по тестированию конкретных вакцин; аттестация производственной деятельности лабораторий и полученных ими результатов испытаний; и анализ или интерпретация лабораторных данных. Иными словами, в дополнение к имеющемуся внутреннему научно-техническому потенциалу для анализа порядка проведения испытаний и результатов, а также для интерпретации данных, полученных субподрядными лабораториями, могут быть привлечены такие силы, как экспертные или консультативные комитеты, которые обладают адекватными специальными знаниями и опытом и уже прошли аттестацию на лицензирование конкретных вакцин. В соответствующих случаях на внешних экспертов такой категории распространяются требования, предъявляемые к заключению соглашений о сохранении конфиденциальности и недопущении конфликта интересов. В качестве примера для использования ВОЗ предлагает образец такого соглашения с консультантами, работающими по контракту и участвующими в оценке приемлемости вакцин для закупок учреждениями системы ООН (см. WHO/VSQ/97.06, Annex 1) (7).

Сотрудники НКО обязаны владеть методиками проведения обязательных испытаний вакцин, импортом которых они занимаются. Эти методики подлежат анализу в процессе лицензирования (см. модуль по лицензированию).

Рекомендуемые ВОЗ методики по анализу специфической активности подробно изложены в Руководстве ВОЗ по методам лабораторных исследований (5); многие общие принципы проведения испытаний можно найти в *Фармакопеех*, а предлагаемые фирмами-изготовителями процедуры проверок выпускаемых серий препарата на соответствие требованиям контроля качества (QC) изложены в заявочной документации на лицензирование. Такой стандартный порядок действий (СПД) должен быть доведен до сведения субподрядной лаборатории с тем, чтобы ее сотрудники были обучены необходимым процедурам и, в случае необходимости, сумели протестировать тот или иной препарат. Планирование мероприятий НКО по проверке достоверности результатов испытаний можно приурочить к моменту внедрения «Учебного руководства ВОЗ по валидации с учетом требований GMP» при непосредственном участии руководителя лаборатории (3). От НКО также должны поступать руководящие указания относительно критериев ожидаемого уровня компетентности сотрудников по методам проведения различных исследований, а также по поводу организации курсов усовершенствования/повторной валидации, если соответствующие испытания выполняются нерегулярно. Принято считать, что полный набор тестов, описание которых приводится в фармакопеех или требованиях ВОЗ, равно как и практикуемые фирмой-изготовителем специальные испытания препаратов, успешно прошли процедуру валидации еще на этапе их разработки, однако каждая лаборатория обязана убедиться в удовлетворительных рабочих параметрах таких анализов.

От НКО требуются значительные усилия и большая подготовительная работа для того, чтобы соответствующая лаборатория или сеть лабораторий по испытаниям вакцин была доступна, когда в этом возникает необходимость. Несмотря на то, что исследования могут проходить в разных местах, НКО несет ответственность за правильность проводимых по контракту испытаний и документальное оформление полученных результатов. Следовательно, важнейшей составляющей при пользовании услугами субподрядной лаборатории является профессиональное обучение персонала НКО в целях приобретения адекватных знаний и навыков по различным методикам проведения испытаний, аудиторским проверкам лабораторий и анализу результатов испытаний.

## ***Б. Практические рекомендации***

- Составьте список сотрудников НКО, обладающих соответствующим практическим опытом и уровнем компетентности, чтобы возложить на них ответственность за проведение испытаний конкретных вакцин по контрактам.
- Уточните дополнительные возможности по привлечению экспертов или по организации профессионального обучения для осуществления надзора за проведением необходимых по контракту исследований, в том числе за оценку их результатов.
- Разработайте учебную программу для сотрудников НКО.
- Обсудите с экспертами, работающими в системе стандартизации и контроля лекарственных средств, или с другими консультантами возможность их участия

в работе по оценке производственной деятельности лабораторий и анализу препаратов и/или в проведении учебных курсов для специалистов по вакцинам.

## **7. Наличие системы надзора и анализа (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

На НКО возлагается ответственность по осуществлению надзора за качеством работы лабораторий, выполняющих исследования по контракту. Эта задача предусматривает действие установленной процедуры по надзору за лабораториями и анализу данных, полученных при проведении оценки текущей производственной деятельности субподрядной лаборатории. Сотрудники НКО обязаны вести подробное досье по каждой субподрядной лаборатории и регулярно его обновлять.

Персонал НКО обязан иметь достаточно высокий уровень профессиональной подготовки по анализу различных вакцин, чтобы проводить обзор и оценку результатов испытаний, включая аудиторские проверки субподрядных лабораторий. В справочных целях можно обратиться к Руководству ВОЗ по системам обеспечения качества лабораторных исследований в рамках GTN (8), а также к разделу по контролю качества в Руководстве ВОЗ по инспектированию фирм-изготовителей биологических препаратов (п. 4). Учебные курсы GTN, специально предназначенные для сотрудников НКО в странах, закупающих вакцины, обеспечивают подготовку специалистов по лицензированию, оформлению разрешения на выпуск серии препарата, доступности лабораторных исследований и поствакцинальным побочным реакциям (см. web-узел GTN в разделе «Справочные материалы»).

### ***Б. Практические рекомендации***

- Имейте у себя и проанализируйте раздел 2.12 из рекомендаций ВОЗ по Руководству по системам обеспечения качества исследований, проводимых контрольной лабораторией (8), и раздел 5.0 из Руководства ВОЗ по инспектированию фирм-изготовителей биологических препаратов (4), чтобы получить полное представление о порядке проведения аудиторской проверки лаборатории.
- Организуйте курсы обучения для сотрудников НКО по проведению аудиторской проверки лаборатории и журналов учета данных, чтобы убедиться в выполнении процедур в соответствии с условиями контракта.
- Постарайтесь найти специалистов по надзору за производственной деятельностью лабораторий, работающих в системе стандартизации и контроля лекарственных средств, или других внешних экспертов, которые могут оказать помощь или обеспечить профессиональное обучение специалистов по вакцинам в области надзора за лабораториями.

## **8. Действующий порядок оценки достоверности результатов всех исследований (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Любой анализ, используемый для контроля качества вакцины, должен пройти проверку на достоверность получаемых данных и наглядно подтвердить такие характерные для конкретного теста параметры, как правильность, точность, воспроизводимость, линейность, чувствительность, специфичность и устойчивость (3). Если исследования проводятся на базе субподрядной лаборатории, то НКО обязан позаботиться, чтобы все лаборатории, вошедшие в список аттестованных, руководствовались выверенной методикой проведения испытаний или, следуя условиям контракта, не возражали против валидации рабочих процедур. НКО должен обеспечить проверку результатов испытаний, проводимых по контрактам, на достоверность в соответствии с принятой схемой валидации.

Как сказано выше, принято считать, что все тесты, описание которых приводится в фармакопях или требованиях ВОЗ, успешно прошли процедуру валидации еще на этапе их разработки, однако каждая лаборатория обязана убедиться в удовлетворительных рабочих параметрах таких анализов. Это утверждение будет также справедливым в отношении методик тестирования, созданных самой фирмой-изготовителем и рассчитанных на конкретный препарат или прошедших валидацию на фирме, например, испытания *in vitro* вакцин против гепатита В на специфическую активность. В таком случае НКО вправе подготовить детальное описание документально оформленной методики, предложенной фирмой-изготовителем, и потребовать от субподрядной лаборатории продемонстрировать внедрение такого исследования и его приемлемые рабочие параметры.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Имейте у себя Руководство ВОЗ по лабораторным испытаниям вакцин (5) и Рекомендации ВОЗ по валидации (п. 4), составьте список процедур, выполняемых по контракту, и уточните соответствующее валидационное исследование по каждому типу испытаний, предусмотренных контрактами.
- В связи с запросом на коммерческое предложение предоставляйте аттестованным лабораториям необходимую информацию по валидации как составную часть технического задания.
- Предусмотрите обзор данных валидации по исследованию(ям), который либо уже проводится, либо его проведение планируется во время оценки коммерческих предложений, когда решается вопрос о выборе конкретной лаборатории.

## **9. Наличие программы обеспечения безопасности лабораторных исследований (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

НКО должен следить за тем, чтобы сотрудники лаборатории, которая выполняет исследования по контракту, имели полное представление о любых факторах риска, связанных с тестированием препарата или с использованием реактивов при выполнении анализов. В лаборатории должны быть отработаны соответствующие меры предосторожности, обеспечивающие безопасность для персонала, населения и окружающей среды.

Персонал субподрядной лаборатории должен знать о других используемых для исследований опасных веществах, чтобы исключить вероятность контаминации вакцин, которая может обусловить получение искаженных результатов их испытаний.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Составьте список всех вакцин и потенциальных факторов риска химического, биологического или радиохимического происхождения, которым подвергается персонал лаборатории, работая с микроорганизмами, эталонными или испытательными материалами.
- Имейте у себя перечень опасных агентов, используемых субподрядными лабораториями, чтобы уточнить особые меры предосторожности при обращении с пробами вакцин в лаборатории. Конкретными примерами таких процедур могут служить радиоиммунные методы, микробиологические анализы, обращение с эталонными микроорганизмами.
- Поручите лаборатории разработать план действий в чрезвычайных ситуациях на случай возможного воздействия каких-либо новых факторов риска, появление которых может быть связано с манипуляциями по испытанию вакцин.
- Проведите вакцинацию персонала субподрядной лаборатории.

## **10. Надлежащее использование, калибровка и поддержание в должном состоянии стандартов и эталонных реактивов (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Стандартные препараты и эталонные реактивы, подлежащие использованию субподрядными лабораториями, должны быть одобрены НКО. НКО обязан иметь у себя и передать в распоряжение названных лабораторий соответствующие эталоны/стандарты, принятые ВОЗ или на международном уровне (63), проводить обзор лабораторных данных для уточнения их конкретных значений, а если же лаборатории занимаются изготовлением собственных препаратов, то НКО до начала использования последних для исследований должен одобрить их применение. В качестве альтернативного подхода НКО может обратиться за помощью к другому НКО/НКЛ с просьбой предоставить эталонные материалы или стандарты.

Тогда, когда в связи с проведением анализов на специфическую активность вакцин возникает необходимость в эталонных материалах, предназначенных для конкретных препаратов, НКО обязан получить эти эталонные материалы от фирмы-изготовителя.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Имейте у себя каталог биологических стандартов и эталонных материалов, составленный Национальным институтом по биологическим стандартам и контролю и Международной лабораторией ВОЗ по биологическим стандартам. За информацией можно обращаться по адресу: NIBSC, PO Box 1193, Blanche Lane, South Mimms, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 3QH, United Kingdom; электронная почта: standards@nibsc.ac.uk; или web-узел: www.nibsc.ac.uk/catalog/standards.
- Установите контакты с другими НКЛ относительно того, чтобы воспользоваться имеющимися у них эталонными материалами или принять участие в совместном изготовлении эталонных материалов.
- Предусмотрите в условиях контрактов с лабораториями изготовление общенациональных стандартных материалов, проследив за тем, чтобы последние были должным образом апробированы до их применения на практике.

## **11. Мониторинг и анализ тенденций изменения данных лабораторных испытаний в зависимости от конкретного препарата и принятие при необходимости соответствующих корректирующих мер (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Правом собственности на данные, получаемые субподрядной лабораторией, владеет НКО, куда также должны поступать необработанные данные и результаты исследований. Ответственность за проведение какого-либо анализа данных, когда в этом возникает необходимость, возлагается на НКО.

НКО должен принять решение относительно того, обязана ли субподрядная лаборатория хранить у себя (соблюдая принцип конфиденциальности) копии рабочих записей, или полная подборка рабочих записей по учету данных каждого выполняемого по заявке исследования по мере его окончания подлежит передаче НКО для включения в подшивки документов на вакцины. Данные, полученные в результате проведенного по контракту исследования, должны пополнять набор данных, обычно анализируемых НКО по каждой вакцине, как предписано в модуле по оформлению разрешения на выпуск серии препарата (см. раздел с материалами дискуссии и практическими рекомендациями по индикатору 4 модуля по выпуску серии препарата).

## **12. Участие в проектах по профессиональному тестированию и совместных исследованиях (все страны)**

### ***А. Дискуссия***

Целью проектов по профессиональному тестированию является сопоставление результатов испытаний конкретного препарата, проведенных несколькими отобранными лабораториями. В таких проектах принято отдавать предпочтение либо методикам испытаний, которыми пользуются лаборатории в повседневной практике, либо конкретным процедурам, которые предлагаются для использования участвующим лабораториям. В рамках совместных исследований ВОЗ занимается определением их параметров для получения международных эталонных материалов. Впоследствии такие материалы передаются национальным контрольным органам и фирмам-изготовителям в целях создания своих общенациональных эталонных материалов или эталонных материалов собственного изготовления, используемых промышленными предприятиями. По линии этих проектов могут решаться вопросы по определению чувствительности анализов, проводимых разными лабораториями в целях определения погранично-приемлемых титров кодированных образцов вакцин. Как правило, к проектам по профессиональному тестированию приобщаются широко известные лаборатории для участия в исходных сравнительных исследованиях, и по мере сужения диапазона разброса получаемых результатов такой круг лабораторий расширяется.

Лаборатории, выполняющие исследования по контрактам с национальными контрольными органами, должны быть готовы к тому, чтобы подключиться к проектам по профессиональному тестированию, если им предлагается сделать это, и при заключении контрактов с лабораториями НКО следует предусматривать их возможное участие в таких проектах. Кроме того, НКО может подыскать ряд других НКЛ, желающих параллельно с субподрядной лабораторией протестировать стандартный набор кодированных вакцин и эталонных материалов либо в порядке проведения преквалификации субподрядной лаборатории, либо в рамках постоянно проводимой оценки показателей качества работы лабораторий. Такая процедура поможет выявить сильные стороны или потенциальные недостатки в методологиях, используемых той или иной лабораторией.

### ***Б. Практические рекомендации***

- Обратитесь в ВОЗ по поводу возможного участия в проектах по профессиональному тестированию.
- Установите контакты с другими НКЛ, чтобы выявить потенциальную группу лабораторий для участия в тестировании какого-либо набора пробных образцов вакцины, ставя при этом особую задачу – провести оценку первоначальной или дальнейшей пригодности каждой из них в качестве одобренной субподрядной лаборатории.
- Предусмотрите в условиях контракта участие испытательной лаборатории в проектах по профессиональному тестированию.

# СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

## Документы ВОЗ/VSQ

1. *Национальный орган контроля. Руководящие принципы оценки качества вакцин в производящих странах* WHO/VSQ/95.1
2. *A WHO guide to good manufacturing practices (GMP) requirements. Part 1; Standard operating procedures and master formulae* WHO/VSQ/97.01
3. *A WHO guide to good manufacturing practices (GMP) requirements. Part 2: Validation* WHO/VSQ/97.02
4. *Guide for inspection of manufacturers of biological products* WHO/VSQ/97.03
5. *Manual of laboratory methods* WHO/VSQ/97.04
6. *Изложение политики Глобальной программы по вакцинам. Передача вакцин в дар* WHO/VSQ/97.05
7. *Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies.* WHO/VSQ/97.06
8. *Guide for a quality systems manual in a control laboratory (for GTN by PAHO/SIREVA)* WHO/VSQ/98.04

## Документы ВОЗ/V&B

9. *Informal consultation of experts on national regulation of vaccines* WHO/V&B/99.08
10. *Review of existing documents on planning, performance and assessment of clinical studies on vaccines* WHO/V&B/99.09
11. *Regulation of vaccines: Building on existing WHO/V&B/99.10 drug regulatory authorities* WHO/V&B/99.10

## **Публикации ВОЗ TRS: общие аспекты/нормативный контроль**

- |  |                            |
|--|----------------------------|
| 12. <i>Guidelines for developing national drug policies</i><br><i>Update</i>   | WHO, 1988<br>WHO/DAP/95.9  |
| 13. <i>WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce</i>                                       | WHO TRS 790, 1990 Annex 5  |
| 14. <i>Guiding principles for small national drug regulatory authorities</i>   | WHO TRS 790, 1990 Annex 6  |
| 15. <i>Guidelines for national control authorities on quality assurance for biological products</i>  | WHO TRS 822, 1992 Annex 2  |
| 16. <i>Guidelines on good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products</i>  | WHO TRS 850, 1995 Annex 3  |
| 17. <i>Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities</i>                                 | WHO TRS 858, 1995 Annex 1  |
| 18. <i>Guidelines for implementation of the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce.</i> | WHO TRS 863, 1996 Annex 10 |
| 19. <i>Guidelines on import procedures for pharmaceutical products</i>   | WHO TRS 863, 1996 Annex 12 |
| 20. <i>National drug regulatory legislation: guiding principles for small drug regulatory authorities</i>  | WHO TRS 885, 1999 Annex 8  |
| 21. <i>Training activities: List of training programmes for drug regulators</i>  | WHO TRS 885, p 12          |

## **Публикации ВОЗ TRS: правила GMP**

- |   |                            |
|---|----------------------------|
| 22. <i>Good manufacturing practices for biological products</i>     | WHO TRS 822, 1992 Annex 1  |
| 23. <i>Good manufacturing practices for pharmaceutical products</i> | WHO TRS 823, 1992, Annex 1 |

- |  |                           |
|--|---------------------------|
| 24. <i>Good manufacturing practices: Guidelines on validation of manufacturing processes</i>   | WHO TRS 863, 1996 Annex 6 |
| 25. <i>Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans</i> | WHO TRS 863, 1996 Annex 7 |
| 26. <i>Good manufacturing practices: authorized person - role, functions and training</i>  | WHO TRS 885, 1999 Annex 4 |

### **Публикации ВОЗ TRS: общие вопросы по биологическим препаратам**

- |  |  |
|--|--|
| 27. <i>General requirements for the sterility of biological substances amendment 1995</i>  | WHO TRS 530, 1973 Annex 4<br>WHO TRS 872, 1998 Annex 3 |
| 28. <i>Guidelines for the preparation, characterization and calibration of national or laboratory working standards and reference reagents for biological substances</i> | WHO TRS 800, 1990 Annex 4, Part B                      |
| 29. <i>Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology</i>  | WHO TRS 814, 1991, Annex 3                             |
| 30. <i>Requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biologicals</i>   | WHO TRS 878, 1998 Annex 1                              |

### **Публикации ВОЗ TRS: требования, предъявляемые к выпуску вакцин**

- |  |  |
|--|--|
| 31. <i>Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine</i>                       | WHO TRS 594, 1976 Annex 2                              |
| 32. <i>Requirements for poliomyelitis vaccine (inactivated)</i>                        | WHO TRS 673, 1982 Annex 2                              |
| 33. <i>Requirements for dried BCG vaccine, revised 1985</i><br>Amendment 1987<br>3. 12 | WHO TRS 745, 1987 Annex 2<br>WHO TRS 771, 1988 Annex 2 |
| 34. <i>Requirements for rabies vaccine (inactivated) for human use produced in</i>     | WHO TRS 760, 1989 Annex 9                              |

<i>continuous cell lines</i> Amendment	WHO TRS 840, 1994 Annex 5
35. <i>Requirements for hepatitis B vaccines made by recombinant DNA techniques</i> Amendment	WHO TRS 786, 1989 Annex 2 WHO TRS 889, 1999 Annex 4
36. <i>Requirements for poliomyelitis vaccine, oral, revised 1989</i>	WHO TRS 800, 1990 Annex 1
37. <i>Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines Revised 1989</i>	WHO TRS 800, 1990 Annex 2
38. <i>Requirements for Haemophilus Type b conjugate vaccines</i>	WHO TRS 814, 1991 Annex 1
39. <i>Requirements for Vi polysaccharide typhoid vaccine</i>	WHO TRS 840, 1994 Annex 1
40. <i>Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccine (Live)</i> Note	WHO TRS 840, 1994 Annex 3 WHO TRS 848, 1994
41. <i>Requirements for hepatitis A vaccine (inactivated)</i>	WHO TRS 858, 1995 Annex 2
42. <i>Requirements for hepatitis B vaccine prepared from plasma, revised 1994</i>	WHO TRS 858, 1995 Annex 3
43. <i>Requirements for yellow fever vaccine, revised 1995</i>	WHO TRS 872, 1998 Annex 2
44. <i>Guidelines for the production and control of the acellular pertussis Component of monovalent or combined vaccines</i>	WHO TRS 878, 1998 Annex 2

### **Прочие документы ВОЗ**

45. Thermostability of vaccines	WHO/GPV/98.07
46. <i>Assurance of vaccine quality: Will international laboratory networks help?</i>	WHO task force on situation analysis, CVI, April 1994
47. <i>Equipment performance specifications and test procedures: El: cold rooms and freezer rooms</i>	WHO/EPI/LHIS/97.03

48. *Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multi-source (generic) products* WHO/DMP/RGS/98.5

## **Публикации других регламентирующих органов**

49. Federal Food and Drugs Act of 1906  
Federal Food, Drug and Cosmetic Act of 1936  
Public Health Act  
USA: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration
50. Code of Federal Regulations (CFR), Title 21 Food and drugs Subchapter F - Biologies, parts 600-680 Licensing and Standards, parts 600, 601, 610  
USA: Department of Health and Human Services
51. Guidance for industry: Content and format of chemistry, manufacturing and controls information and establishment description for a vaccine or related product  
USA, FDA, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 01/99, web site
52. Guidance for industry - changes to an approved application: biological products  
USA, FDA, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) web site
53. Food and Drugs Act and Regulations Part C Drugs, schedule D Biologics  
Canada, Health Protection Branch, Therapeutic Products Programme
54. *Guideline: Preparation of human new drug submissions*  
Canada, Health Protection Branch, Therapeutic Products Programme Document H42-2/38-1990
55. Policy issues: Management of drug submissions  
Canada, Health Protection Branch, Therapeutic Products Programme (web site under Policies)
56. Draft policy: Review/testing/approval of biologics drug lots  
Canada, Health Protection Branch, Therapeutic Products Programme (web site under Policies)
57. Therapeutic Substances Act, 1953  
Therapeutic Goods Act, 1996, 1989, and amendments  
Australia, Therapeutic Goods Administration

## Therapeutic goods regulations

### Therapeutic goods order and determinants

58. Australian guidelines for the registration of drugs, 1994  
Australia, Therapeutic Goods Administration  
  
Australia: Applying to list a new drug product in the Australian registry of therapeutic goods, or vary previously listed drug products TGA web site for publications.  
TGA web site for publications.
59. *The rules governing medicinal products in the European Union*, Vol. 1-9  
European Union: Directives, notices, guidelines
60. Notice to applicants: Application for a variation.  
European Union: Medicinal products for human use. Procedures for marketing authorization, Vol. 2 notices
61. Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines  
European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit.  
Document CPMP/EWP/463/97 draft
62. ASEAN Manual for inspection of GMP  
Association of South East Asian nations, 1988
63. Catalogue of biological standards and reference material  
National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)

## **Стандартные формы**

## **Ссылки**

- Model certificate of a pharmaceutical product  
Ref. 18, Appendix 1
- Model statement of licensing status of pharmaceutical product  
Ref. 18, Appendix 2
- Model batch certificate of a pharmaceutical product  
Ref. 18, Appendix 3
- Provisions for team members participating in WHO missions to assess acceptability, in principle, of vaccines for purchase by UN Agencies  
Ref. 7, Annex 1

Model certificate for the release of vaccines acquired by United Nations Agencies (revised 1988)	Ref. 7, Annex 2
Model certificate of approval of a biological product	Ref. 15, Appendix 1
Model certificate for release of a lot or lots of a biological product	Ref. 15, Appendix 2
Summary protocol for the routine batch release of virus vaccines and model certificate for the release of virus vaccine by National Control Authorities	WHO TRS 872, 1998 Annex 4
USA: Application to market a new drug, biologic or an antibiotic drug for human use (and instructions)	USA. Form FDA 356h (see FDA web site)
Canada: Drug submission application for: human, veterinary or disinfectant drugs (and instructions)	Canada: Form HPB/DGPS 3011 (5-99) (see TPP web site)
Canada: Quality information summary - biologicals. Forms part 1-4	Canada: Forms on the TPP web site

## Web-узлы

WHO (World Health Organization): [www.who.int](http://www.who.int)  
Documents are posted at: [www.who.int/vaccines-documents](http://www.who.int/vaccines-documents)

PAHO (Pan American Health Organization): [www.paho.org](http://www.paho.org)

FDA, CBER (USA): [www.fda.gov/cber](http://www.fda.gov/cber)  
Guidelines: [www.fda.gov/cber/guidelines.htm](http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm)  
Downloadable documents: [www.fda.gov/cber/cberftp.html](http://www.fda.gov/cber/cberftp.html)

FDA: Code of Federal Regulations (CFR): [www.access.gpo.gov/nara/cfr](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr)

HPB, TPP (Canada): [www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/](http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/)  
(search the site for downloadable publications, policies, forms, etc)

EMA (European Medicines Evaluation Agency, EU):  
[www.eudra.org/emea.html](http://www.eudra.org/emea.html)

TGA (Australia): [www.health.gov.au/tga/tgapubs](http://www.health.gov.au/tga/tgapubs) (publications)

ICH: International conference on harmonization  
(Topics and Guidelines) [www.pharmweb.net/pwmirror/pw9/ifpma/ich5.html](http://www.pharmweb.net/pwmirror/pw9/ifpma/ich5.html)

# ДОПОЛНЕНИЕ 1:

## Образец аттестационного свидетельства на выпуск вакцин, приобретаемых учреждениями системы ООН (пересмотренный вариант от 1998 г.)

(Подлежит заполнению национальным контрольным органом страны-производителя вакцин и пересылке предприятием-изготовителем вакцин в адрес ЮНИСЕФ).

Следующие серии .....<sup>1</sup> вакцины, выпущенной .....<sup>2</sup> в .....<sup>3</sup>, номера которых нанесены на этикетки емкостей с готовым препаратом, соответствуют всем принятым в стране требованиям.<sup>4</sup> Часть А<sup>5</sup> свода требований по выпуску биологических субстанций № .....<sup>6</sup> (Требования, предъявляемые к .....<sup>1</sup> и опубликованные в 19 .... г. [если применимо, пересмотрены в 19 ... г., приложение одобрено в 19 .... г.] и Требования по выпуску биологических субстанций № 1 (Общие требования, предъявляемые к производственным предприятиям и контрольным лабораториям и опубликованные в 1959 г., пересмотр от 19 .... г.).<sup>7</sup>

Серия №	Срок годности	Серия №	Срок годности
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....
.....	.....	.....	.....

Настоящий сертификат соответствия оформлен, как минимум, на основании результатов анализа протокола сопровождения производственного процесса.

Директор Национальной контрольной лаборатории (или Органа в соответствующих случаях)<sup>8</sup>

Фамилия, имя (печатными буквами) .....

Подпись .....

Дата .....

<sup>1</sup> Укажите тип вакцины (коровая, оральная полиомиелитная, столбнячная, дифтерийно-столбнячная, коклюшно-дифтерийно-столбнячная, БЦЖ).

<sup>2</sup> Название фирмы-изготовителя.

<sup>3</sup> Страна.

<sup>4</sup> Если какие-либо требования страны оказались не выполненными, уточните, какое(какие) именно и приведите причину, по которой национальный контрольный орган все же оформил разрешение на выпуск серии(й) препарата.

<sup>5</sup> За исключением условий отгрузки и перевозки, которые не относятся к сфере влияния национального контрольного органа.

<sup>6</sup> Укажите номер для ссылок, предлагаемый в опубликованных ВОЗ соответствующих Требованиях по выпуску биологических субстанций.

<sup>7</sup> Эти требования были пересмотрены в 1965 г.; подготовка материалов к очередному пересмотру и их рассмотрение Комитетом экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов намечено на 1989 г.

<sup>8</sup> Или его/ее представитель.

Департамент вакцин и биологических препаратов как структурное подразделение кластера «Технологии здравоохранения и фармацевтические препараты» был учрежден Всемирной организацией здравоохранения в 1998 г. Стоящая перед Департаментом главная цель заключается в том, чтобы во всем мире население группы риска было надежно защищено от управляемых инфекций.

Вновь созданный Департамент пришел на смену предшествующей Глобальной программы по вакцинам и иммунизации. Пять рабочих коллективов, акцентируя внимание на основные вакцины и вопросы технологии, занимаются осуществлением своей стратегии «от стендовых испытаний – до внедрения в практику», которая начинается с разработки нормативов и стандартов и заканчивается выполнением задач в области практического осуществления и подготовки методических рекомендаций по линии программ вакцинопрофилактики. Деятельность названных бригад специалистов кратко изложена ниже.

**Бригада по обеспечению качества и безопасности биологических препаратов** обеспечивает гарантии качества и безопасности вакцин и других медико-биологических препаратов посредством формирования и внедрения глобальных нормативов и стандартов.

**Бригада по разработке вакцин** занимается координацией усилий и способствует созданию новых вакцин и технологий, связанных с иммунизацией.

**Бригада по оценке и мониторингу вакцин** проводит оценку стратегий и мероприятий, ориентированных на снижение показателей заболеваемости и смертности от управляемых инфекций.

**Бригада по обеспечению доступности технологий** стремится к тому, чтобы добиться снижения остроты финансовых и технических проблем на пути внедрения новых и уже созданных вакцин и технологий, связанных с иммунизацией.

**Бригада по расширенной иммунизации (РПИ)** разрабатывает политику и стратегии, призванные обеспечить максимальные возможности в плане использования вакцин, имеющих большое значение для общественного здравоохранения, включая решение вопросов их поставок. Члены бригады оказывают поддержку регионам ВОЗ и странам в приобретении знаний и навыков и в развитии инфраструктуры, необходимой для проведения в жизнь этой политики и стратегий, а также для успешной борьбы с болезнями и/или их ликвидации и окончательного искоренения.

*Более подробную информацию можно получить через:*  
Department of Vaccines and Biologicals  
World Health Organization • CH-1211 Geneva 27 • Switzerland  
Факс: +41 22 791 4192/93 • Эл. почта: [vaccines@who.ch](mailto:vaccines@who.ch)  
или выйти на наш узел www:  
<http://www.vaccines.who.int/>