

© Н.В. Пятигорская, А.П. Мешковский, В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева,  
В.В. Беляев, А.М. Пятигорский, Н.С. Ивашечкова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Москва, Российская Федерация

## Управление изменениями условий регистрации лекарственных препаратов: новое руководство ICH Q12

*Внесение изменений в регистрационное досье является обязанностью держателя регистрационного удостоверения на лекарственный препарат. Увеличение знаний о лекарственном препарате и процессах его производства и контроля может способствовать сокращению числа документов для подачи в уполномоченный регуляторный орган. Современные требования, устанавливающие порядок внесения изменений, различаются в части их классификации, сроков уведомления регуляторных органов, способов подтверждения соответствия свойств лекарственных препаратов, наработанных до и после изменений, и т.п. Предложенный ICH проект руководства Q12 «Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата» посвящен проблеме гармонизации регуляторных подходов к изменениям, вносимым в раздел «Качество» регистрационного досье в послерегистрационный период жизненного цикла лекарственного препарата. Новое руководство можно рассматривать как продолжение и развитие других документов ICH. В статье авторы дают разъяснения по основным положениям и регуляторным механизмам, вводимым проектом руководства ICH Q12: классификация послерегистрационных изменений, установленные условия, протокол управления послерегистрационными изменениями и управление жизненным циклом лекарственного препарата.*

**Ключевые слова:** руководство ICH Q12, установленные условия, протокол управления послерегистрационными изменениями, управление жизненным циклом лекарственного препарата.

(Для цитирования: Пятигорская Н.В., Мешковский А.П., Береговых В.В., Аладышева Ж.И., Беляев В.В., Пятигорский А.М., Ивашечкова Н.С. Управление изменениями условий регистрации лекарственных препаратов: новое руководство ICH Q12. Вестник РАМН. 2018;73(3):181–189. doi: 10.15690/vramn998)

181

### Исходные данные и соображения

Процедуру регистрации лекарственных препаратов можно рассматривать как соглашение между заявителем и государством. Государство разрешает выпуск в обращение лекарственного препарата для медицинского применения, а заявитель обязуется производить, кон-

тролировать и реализовывать препарат так, как он заявил при регистрации в регистрационном досье. Современные правила надлежащей производственной практики (правила Good Manufacturing Practices, GMP) также содержат требование производить лекарственные препараты согласно всем положениям регистрационного досье.

© N.V. Pyatigorskaya, A.P. Meshkovskii, V.V. Beregovykh, Zh.I. Aladysheva,  
V.V. Belyaev, A.M. Pyatigorsky, N.S. Ivashechkova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Change Management of Drug Products Registration Conditions: New ICH Q12 Guideline

*Introduction of amendments to the registration dossier is the responsibility of the marketing application holder (MAH). Increased knowledge on pharmaceuticals, its manufacturing and control processes can reduce the number of documents submitted to the regulatory authorities. The existing requirements establishing the procedure for the introduction of amendments differ in terms of change classification, period of notification of regulatory authorities, ways of conformity validation of pharmaceutical properties, etc. ICH proposed draft guideline Q12 «Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management» which covers the problem of harmonization of regulatory approaches to the changes provided in the «Quality» section of CTD during the commercial phase of drug life cycle. The new guideline can be considered as the continuation and elaboration of previous ICH documents. The article provides explanations on the main provisions and regulatory mechanisms introduced by the draft guideline ICH Q12: categorization of post-approval changes, established conditions, post-approval change management protocol, and drug product lifecycle management.*

**Key words:** ICH Q12 guideline, established conditions, post-approval change management protocol, drug product lifecycle management.

(For citation: Pyatigorskaya NV, Meshkovskii AP, Beregovykh VV, Aladysheva ZhI, Belyaev VV, Pyatigorsky AM, Ivashechkova NS. Change Management of Drug Products Registration Conditions: New Ich Q12 Guideline. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018;73(3):181–189. doi: 10.15690/vramn998)

В этой связи следует обратить внимание на принципиальные различия между основными разделами регистрационного досье<sup>1</sup>. Содержание модулей 4 и 5 (Модуль 4 «Безопасность», Модуль 5 «Эффективность») не связано с условиями производства, в связи с чем требование к производителю работать по регистрационному досье не касается этих модулей. Соответственно, после регистрации лекарственных препаратов эти разделы досье сохраняются в основном в качестве архивных данных. В отличие от этого, содержание Модуля 3 («Качество») является, точнее, должно являться базой данных для ведения процесса производства лекарственного препарата на протяжении всей коммерческой фазы его жизненного цикла. Также сохраняет свою актуальность после регистрации содержание модулей 1 («Формат заявки») и 2 («Общий обзор по качеству»).

В течение коммерческой фазы жизненного цикла любого препарата может возникать необходимость внесения тех или иных изменений в его состав, технологические процессы, а также их аппаратное оформление, в конструкцию упаковочно-упорочной системы, аналитические методики, используемые для контроля качества, и т.п. В начале этого периода изменения связаны с масштабированием и переносом производства на другие площадки. Часто изменения вносятся в связи с тем, что к моменту выпуска препарата на рынок процесс его производства не был в достаточной степени оптимизирован. В дальнейшем производитель совершенствует технологию и методы контроля качества с учетом появления новых материалов, процессов и аппаратов.

Как отмечено в руководстве Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH<sup>2</sup>) Q10 «Фармацевтическая система качества», движущими силами для изменений являются знание процесса и постоянное совершенствование. Эти изменения на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата должны управляться в рамках фармацевтической системы качества (ФСК) предприятия-производителя. Вместе с тем с учетом условий регистрации лекарственных препаратов и требований правил GMP подобные изменения должны осуществляться во взаимодействии (в той или иной форме) с регуляторными органами и отражаться в регистрационных досье.

Внесение изменений и поддержание регистрационного досье в актуальном состоянии является обязанностью держателя регистрационного удостоверения. В отношении любого относящегося к процедуре регистрации пакета документов (мастер-файл препарата или досье фармацевтической субстанции и т.д.) владелец документации несет ответственность за представление информации об изменениях держателю регистрационного удостоверения, ссылающемуся на эти документы. Лишь такой порядок может гарантировать, что регистрационное досье поддерживается в актуальном состоянии, отражает текущие технологические и контрольные операции, и что изменения надлежащим образом внедрены на соответствующих производственных участках.

Использовавшийся ранее разрешительный принцип согласования изменений с уполномоченными регуляторными органами приводил к их излишней загруженности. В Великобритании, например, по имеющимся данным, в конце прошлого столетия до 80% времени специалистов регистрационного органа уходило на рассмотрение заявок, связанных с изменениями в досье уже обращающихся на рынке лекарственных препаратов. В результате замедлялся процесс допуска в оборот инновационных лекарственных средств, наиболее ценных для пациентов и здравоохранения в целом.

### Регулирование порядка внесения изменений в условия регистрации препаратов

Регуляторные органы стран Западной Европы, Северной Америки, Японии в последнюю четверть века активно искали пути оптимизации механизмов управления послерегистрационными изменениями. В США правила в этой сфере начали вводиться в 90-х годах прошлого столетия [1]. В Японии аналогичные требования появились в 2005 г., а в странах Евросоюза — в 2008 г. [2].

Эти правила были основаны на дифференцированном подходе к согласованию изменений с уполномоченными регуляторными органами с учетом рисков для пациентов. При этом возможные послерегистрационные изменения делятся на несколько категорий. Разрешительный принцип оставлен лишь для вносимых изменений, связанных со значительным риском для качества и, соответственно, для здоровья пациента. Для внесения изменений, связанных с меньшим риском, используется уведомительный принцип, применяемый в различных вариантах. В зависимости от уровня ожидаемого риска уведомление об изменении может быть представлено в уполномоченный регуляторный орган до внесения изменения, одновременно с ним или после него. Во всех случаях производитель обязан представить доказательства того, что изменение условий производства не оказывает негативного влияния на качество, эффективность и безопасность препарата.

Использование этого подхода позволило существенным образом разгрузить уполномоченные регуляторные органы и облегчить производителям процесс совершенствования производства. Однако в настоящее время порядок внесения изменений, принятый на основе этого подхода, в ведущих странах-производителях лекарственных средств не гармонизирован. К тому же в глобальной фармацевтической отрасли используются рекомендации в данной области, разработанные фармацевтической программой Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), которые также имеют свою особенность. Существующие требования различаются в части классификации изменений, сроков уведомления регуляторов, способов подтверждения соответствия свойств лекарственных препаратов, выработанных до и после изменений, и т.п. Такие различия создают дополнительные барьеры в международной торговле лекар-

<sup>1</sup> Имеются в виду модули общего технического документа (ОТД, ICH M4), т.е. согласованного на международном уровне стандартного формата регистрационного досье. Структура ОТД включает 5 разделов (модулей), содержащих, соответственно, общую информацию о препарате (Модуль 1), резюме разделов 3–5 (Модуль 2), данные по качеству (Модуль 3 «Качество», иначе «Химия, производство и контроль»), результаты доклинических исследований (Модуль 4 «Безопасность») и результаты клинических исследований (Модуль 5 «Эффективность»).

<sup>2</sup> В 2015 г. Международная конференция по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) была реорганизована в Международный совет по гармонизации. Сокращенное название было оставлено прежним.

ственными препаратами для медицинского применения, что ведет к ограничению доступа больных к необходимым им средствам лечения или профилактики заболеваний.

С учетом сложившейся ситуации в 2013 г. началась разработка гармонизированного руководства по управлению изменениями условий регистрации препаратов в рамках ИСН. В следующем году была согласована концепция документа [3, 4], при этом отмечалось, что возможности применения гибких регуляторных подходов, заложенные в руководствах ИСН Q8–Q11 (Q8 Фармацевтическая разработка, Q9 Управление рисками для качества, Q10 Фармацевтическая система качества, Q11 Фармацевтическая разработка активных субстанций), не реализованы в отношении фазы промышленного производства лекарственных препаратов. Ликвидировать этот пробел и подготовить новое руководство планировалось в 2016 г., однако достаточно доработанный проект руководства Q12 «Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата» был опубликован лишь в конце 2017 г. [5]. Ожидается, что его обсуждение продлится до конца текущего (2018) года.

Насколько можно судить по некоторым публикациям [6–8] и беседам с отдельными экспертами, в ходе подготовки и согласования проекта возникли разногласия между группами специалистов в отношении основной цели документа. Представители «Большой Фармы» считали необходимым увязать структуру регистрационного досье с ФСК. В этих целях предлагалось создать в регистрационном досье специальный раздел, четко отражающий обязательства заявителя в части согласованных с уполномоченным регуляторным органом изменений. Это позволило бы предоставить заявителю/будущему производителю большую свободу управлять изменениями через ФСК без согласования с регулятором. При этом отмечалась необходимость укрепления ФСК до уровня соответствия ее всем положениям руководства ИСН Q10 «Фармацевтическая система качества», в первую очередь за счет расширения знаний о препарате и процессе.

Другие разработчики высказывали мнения о том, что цель руководства — сформировать позитивное отношение к изменениям как к механизму, позволяющему осуществлять постоянное перспективное, т.е. упреждающее, совершенствование условий производства. Наряду с этим представители некоторых регуляторных органов возражали против существенного пересмотра действующих процедур внесения изменений в условия регистрации лекарственных препаратов.

Очевидно, по этим причинам подготовка руководства задерживается, а опубликованный проект носит компромиссный характер, т.е. отражает попытки совместить различные позиции разработчиков. В частности, проект вводит новые регуляторные механизмы, но вместе с тем предусматривает использование действующих национальных и региональных прав.

### **Руководство ИСН Q12 «Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата»**

Проект руководства посвящен проблеме сближения регуляторных подходов в странах-участницах Совета к изменениям раздела «Качество» регистрационного досье в коммерческой фазе жизненного цикла препарата. Новое руководство можно рассматривать как продолжение и развитие других документов ИСН, таких

как «Общий технический документ» (ОТД, Модуль М4 «Безопасность»), содержащий стандартный формат досье: Q8 Фармацевтическая разработка, Q9 Управление рисками для качества и Q10 Фармацевтическая система качества.

В преамбуле документа отмечено, что его внедрение, согласно ожиданиям, будет способствовать инновациям и постоянному совершенствованию биофармацевтического сектора, укреплению системы обеспечения качества и улучшению снабжения лекарственными средствами. Иначе говоря, использование руководства окажется полезным для отрасли, регуляторов и пациентов. Отмечается также, что предлагаемые инструменты не полностью совместимы с нормами, действующими в некоторых регионах ИСН. В этой связи высказывается предположение о том, что такие правовые акты в перспективе могут быть пересмотрены, а до того проект может использоваться в рамках существующего законодательства.

Объем данной статьи не позволяет подробно изложить содержание всего руководства. К тому же это едва ли целесообразно, поскольку речь идет о проекте, который может быть изменен или доработан. Ниже отражены основные положения и регуляторные механизмы, вводимые проектом руководства ИСН Q12.

#### **Классификация послерегистрационных изменений**

Возможные послерегистрационные изменения раздела «Качество» регистрационных досье подразделяются на несколько типов или категорий на основе анализа рисков для качества лекарственных средств, произведенных после введения изменений. Оценка рисков должна выполняться согласно подходам, описанным в руководстве ИСН Q9. При этом держатель регистрационного удостоверения должен учитывать общую стратегию контроля и любые возможные сопутствующие изменения.

По каждой категории изменений устанавливается порядок согласования изменений с уполномоченными регуляторными органами. В частности, указано, какие документы необходимо представить в регуляторный орган в рамках такого согласования. Категории изменений подразделяются:

- на изменения, требующие *предварительного разрешения*. Изменения, связанные со значительным риском, требуют рассмотрения и утверждения регуляторным органом до внедрения. Запрос о внесении таких изменений подается в регуляторный орган с приложением подробного пакета документов (досье), содержащего необходимую информацию. В ряде случаев для разрешения подобных изменений может потребоваться инспектирование площадки;
- изменения, требующие *уведомления*. Изменения, ассоциируемые с умеренным или низким уровнем риска, не требуют предварительного разрешения. Об этих изменениях держатель регистрационного удостоверения информирует регуляторный орган в форме официального уведомления, порядок представления которого (сроки и объем прилагаемой информации) устанавливается национальными или региональными требованиями. В зависимости от степени риска для качества уведомление может представляться до внедрения изменения (однако без необходимости получения согласия), одновременно с внедрением или же после него. Как правило, подобные изменения требуют меньше сопроводительной информации в сравнении с предыдущей категорией;

- изменения с наименьшим риском управляются только в рамках ФСК предприятия и не представляются регуляторным органам. Эти изменения должны отражаться в периодических обзорах по качеству. Документация по ним может быть проверена в рамках плановых инспекций.

### Установленные условия

Установленные условия (УУ) являются юридически обязательной информацией (или утвержденными документами), следование которым считается необходимым для обеспечения качества лекарственного препарата. Исходя из этого, любое изменение установленных условий требует согласования с регуляторным органом на основе представленной держателем регистрационного удостоверения документации. Держатель регистрационного удостоверения обязан представить надлежащее обоснование в поддержку определения установленных условий, а также тех аспектов, которые не являются установленными условиями.

Все пакеты документов, представляемые в регуляторный орган, содержат комбинацию установленных условий и вспомогательной информации. Вспомогательная информация не считается установленными условиями; она предоставляется для использования регуляторными органами, в частности в качестве обоснования первоначального выбора установленных условий и соответствующей категории уведомления.

В основу определения «установленных условий» положен общий технический документ ICH M4 (ОТД, Модуль M4 «Безопасность»), в соответствии с которым формируется регистрационное досье на каждый заявляемый на регистрацию лекарственный препарат. В этих целях в Приложении № 1 к руководству воспроизведена структура Модуля 3 «Качество» ОТД, в которой белые строки указывают разделы, в которых обычно расположены установленные условия, не подлежащие изменениям без согласования в той или иной форме с регуляторным органом. Строки, выделенные серым цветом, указывают разделы ОТД, где может находиться вспомогательная информация. В случае изменения этих разделов досье не требуется согласования с регуляторным органом.

Установленные условия в регистрационном досье могут быть выражены неявно или явно. Неявные установленные условия — это элементы, которые не были особым образом предложены держателем регистрационного удостоверения, но получены на основе и рассмотрены в соответствии с региональным/национальным законодательством или нормативными документами, касающимися послерегистрационных изменений. Явные установленные условия особым образом определены и предложены держателем регистрационного удостоверения наряду с предлагаемой категорией отчетности в качестве части регистрационного досье. Рассматриваемое руководство позволяет определить явные установленные условия и связанные с ними категории согласования.

Держатель регистрационного удостоверения может использовать один или оба подхода, описанных выше, для определения установленных условий и связанных с ними категорий отчетности. Если держатель регистрационного удостоверения хочет предложить категорию отчетности, отличную от предусмотренной в региональном законодательстве и руководстве по неявным установленным условиям, следует использовать явные установленные условия. Держатель регистрационного удостоверения должен предоставить обоснования для установленных

условий и связанных с ними категорий отчетности в соответствующих разделах Модуля 3 «Качество» ОТД.

В руководстве описываются подходы к определению установленных условий для производственных процессов и аналитических методов. Аналогичный подход может быть использован для определения других типов УУ (например, эффективности системы упаковки/укупорки). В этом случае он должен быть обоснован заявителем и утвержден регуляторным органом. Объем установленных условий может зависеть от применяемого компанией подхода к разработке лекарственного препарата и от потенциального риска для качества препарата.

Установленными условиями для производственных процессов должны быть такие входные (например, характеристики сырья) и выходные (например, включающие внутрипроизводственный контроль) параметры, которые необходимы для обеспечения качества продукта. Они должны включать критические параметры процесса<sup>3</sup>, а также ключевые параметры процесса, которые не могут быть напрямую связаны с критическими характеристиками качества продукта, но требуют жесткого контроля для обеспечения устойчивости процесса, поскольку это касается качества продукта.

В поддержку предлагаемых определений установленных условий и категорий согласования должны быть представлены соответствующие обоснования. Дополнительные данные для установленных условий и соответствующая категория согласования будут зависеть от того, в какой степени фирма может применять к управлению рисками для качества продукции знания, полученные из своего опыта разработки продукта и процесса.

Четкое понимание того, что является и что не является необходимым для обеспечения качества продукции, требует достаточно подробного описания производственного процесса в регистрационном досье. В проекте руководства Q12 подчеркивается, что использование описанных в нем подходов не должно приводить к менее детальному изложению технологии в Модуле 3 «Качество» ОТД. То же самое относится и к аналитическим методикам.

При определении установленных условий для производственных процессов могут использоваться различные подходы, как по отдельности, так и в комбинации. К таким подходам, в частности, относятся:

- подход на основе параметров, при котором разработка лекарственного препарата до представления досье в регуляторный орган дает ограниченное понимание взаимосвязи между исходными данными и конечными характеристиками качества. В этом случае установленные условия будут включать большое количество входных данных (например, параметры процесса и характеристики сырья) наряду с выходными параметрами (включая внутрипроизводственный контроль);
- усовершенствованный подход с улучшенным пониманием взаимодействия между входными данными и характеристиками качества продукта. Такой подход совместно с соответствующей стратегией контроля может привести к определению установленных условий, которые ориентированы на наиболее важные входные параметры и выходные данные.

В случаях, когда разработчик собрал большой объем данных о лекарственном препарате и производственном процессе, он может использовать функциональный подход, при котором УУ могут быть сосредоточены в первую

<sup>3</sup> Согласно определению, приведенному в ICH Q8 (R2).

очередь на контроле выходных данных отдельных операций, а не на входных технологических параметрах, как характеристики сырья, параметры процесса. Например, функциональный подход может быть предложен для этапов производственного процесса с непрерывным мониторингом с использованием процессно-аналитической технологии (Process Analytical Technology, PAT), например, БИК-спектроскопии для контроля процесса смешивания.

Установленные условия, связанные с аналитическими методиками, должны включать элементы, обеспечивающие эффективное выполнение методики. Должно быть представлено соответствующее обоснование для определения установленных условий для аналитических процедур. Содержание установленных условий может зависеть от сложности метода, подходов к его разработке и особенностей принятой стратегии контроля.

В тех случаях, когда связь между параметрами метода и его эффективностью не была полностью изучена на момент подачи досье, установленные условия будут включать в себя детали эксплуатационных параметров, включая пригодность системы. При системном подходе к разработке метода, когда имеется более глубокое понимание взаимосвязи между параметрами метода и его эффективностью, УУ могут быть ориентированы на критерии эффективности конкретной методики (например, специфичность, правильность, прецизионность).

#### **Протокол управления послерегистрационными изменениями**

Протокол управления послерегистрационными изменениями (ПУПИ) обеспечивает предсказуемость в отношении информации, необходимой для поддержки предлагаемого изменения в разделе «Качество» регистрационного досье, на основе предварительного соглашения между держателем регистрационного удостоверения и регуляторным органом. Такой механизм позволяет эффективно и предсказуемо планировать и осуществлять будущие изменения в установленных условиях.

ПУПИ — это нормативный инструмент, который обеспечивает предсказуемость и прозрачность с точки зрения требований и исследований, необходимых для внесения изменения, поскольку утвержденный протокол устанавливает соглашение между держателем регистрационного удостоверения и регуляторным органом. Протокол описывает изменение в разделе «Качество» регистрационного досье, которое держатель регистрационного удостоверения намерен реализовать во время коммерческой стадии жизненного цикла препарата, то, как будет подготовлено и проверено изменение, включая оценку воздействия предлагаемого изменения, а также предлагаемую категорию уведомления в соответствии с региональными требованиями. ПУПИ также определяет конкретные условия и критерии приемлемости, которые должны быть соблюдены.

Протокол управления послерегистрационными изменениями может включать одно или несколько изменений для одного продукта или может включать одно или несколько изменений, которые будут применяться к нескольким продуктам. ПУПИ может быть подан вместе с оригинальным регистрационным досье или позднее в виде отдельного пакета документов. ПУПИ требует одобрения регуляторным органом. Соответственно, условия и критерии приемлемости, указанные в протоколе для осуществления изменений, должны выполняться.

Использованию ПУПИ способствует эффективная ФСК, которая включает принципы управления рисками качества (ICH Q9) и эффективную систему управления

изменениями (ICH Q10, Приложение 2). Держатель регистрационного удостоверения несет ответственность за обеспечение того, чтобы каждый раз при внесении изменения в раздел «Качество» регистрационного досье в рамках ПУПИ производственная площадка соответствовала нормативным требованиям того регуляторного органа, который утвердил ПУПИ.

ПУПИ обычно включает в себя два этапа. Вначале представляется протокол, в котором описаны предлагаемые изменения, их обоснование, действия по управлению рисками, предлагаемые исследования и критерии приемлемости для оценки воздействия изменений; другие условия, которые необходимо соблюсти; предлагаемая категория согласования для изменений. Этот протокол рассматривается и утверждается регуляторным органом до его выполнения.

После этого выполняются испытания и исследования, описанные в протоколе. Если полученные результаты и данные удовлетворяют критериям приемлемости в протоколе, и прочие условия соблюдены, держатель регистрационного удостоверения передает эту информацию в регуляторный орган в соответствии с категорией (классификацией) в утвержденном протоколе для рассмотрения регуляторным органом в установленном порядке. В зависимости от категории уведомления одобрение регуляторным органом может не потребоваться до осуществления изменения. Если критерии приемлемости и/или прочие условия в протоколе не соблюдены, изменение не может быть внесено в рамках данного подхода. Такое изменение должно вноситься согласно существующим правилам или инструкциям.

Никакие изменения, изложенные в ПУПИ, не должны вводить дополнительных рисков для безопасности пациентов, качества продукции или эффективности. Изменение в разделе «Качество» регистрационного досье, которое потребует дополнительных данных по эффективности или безопасности препарата, не должно включаться в ПУПИ.

Разработка ПУПИ основывается на применении понимания процесса и продукта, полученного в ходе разработки препарата и/или опыта производства. ПУПИ может включать следующие элементы:

- подробное описание предлагаемых изменений, включая обоснование. Различия до и после предлагаемого изменения должны быть четко указаны (например, в виде таблицы);
- основанный на первоначальной оценке риска список испытаний и исследований, которые должны быть выполнены для оценки потенциального влияния предлагаемого изменения. ПУПИ должен включать соответствующее описание аналитических методик и предлагаемых критериев приемлемости для каждого испытания или исследования;
- обсуждение применимости утвержденной стратегии контроля или любых изменений, необходимых для стратегии контроля, связанной с запланированными изменениями;
- любые другие условия, требующие соблюдения, например, подтверждение того, что определенные этапы валидации процесса будут завершены до внедрения изменений;
- вспомогательные данные из предыдущего опыта с теми же или подобными лекарственными препаратами, позволяющие снизить риски и касающиеся разработки, производства, выпуска серий и стабильности;
- предлагаемая категория уведомления для реализации этапа 2 ПУПИ;

• подтверждение того, что непрерывная проверка будет проводиться в рамках ФСК для продолжения оценки и обеспечения отсутствия отрицательного влияния изменений на качество продукта. В тех случаях, когда требуется мониторинг воздействия на качество продукта после внедрения изменений, необходимо представить резюме о деятельности по управлению рисками для качества в поддержку предлагаемого ПУПИ. Если необходимо внести несколько изменений, то деятельность по управлению рисками качества должна учитывать потенциальный риск от совокупного эффекта нескольких изменений и их взаимную связь. Держатель регистрационного удостоверения должен продемонстрировать в ПУПИ адекватные научные знания и понимание аспектов, на которые влияет предлагаемое изменение, для проведения соответствующей оценки риска предлагаемых изменений. Как правило, более сложные изменения потребуют более глубокого понимания продукта и процесса.

Изменение уже утвержденного ПУПИ, такое как замена или пересмотр испытания, исследования или критерия приемлемости, должно обеспечивать такую же или большую возможность для оценки влияния предлагаемых изменений на качество продукта. Такие изменения, как правило, требуют уведомления регуляторного органа. Изменение, которое более существенно модифицирует содержание протокола, может потребовать либо предварительного утверждения поправки к протоколу, либо представления нового протокола по согласованию с регуляторным органом.

Существуют разные виды ПУПИ.

1. Одно или более изменений для одного продукта. ПУПИ также может быть разработан для многократного использования, чтобы вносить определенный тип изменения на протяжении жизненного цикла продукта, применяя одни и те же принципы. Если протокол описывает несколько изменений для конкретного продукта, следует добавить обоснование, показывающее, как связаны изменения, и что включение в один протокол является допустимым.
2. Расширенные протоколы — применяются общие принципы, изложенные выше. Риск предлагаемых изменений должен быть сопоставимым для разных продуктов; в зависимости от применяемого подхода следует учитывать дополнительные особенности, например:
  - а) одно или несколько изменений, которые должны быть реализованы для нескольких продуктов (например, изменение пробки для нескольких продуктов, в которых используется одинаковая система упаковки/укупорки): одинаковая стратегия снижения рисков должна применяться для всех затрагиваемых продуктов;
  - б) одно или несколько изменений, которые должны быть реализованы для нескольких продуктов и на нескольких площадках (например, изменение аналитического метода на нескольких площадках, изменение на производственной площадке для нескольких продуктов): одинаковая стратегия снижения рисков должна применяться для всех затрагиваемых продуктов и/или площадок.

### **Управление жизненным циклом лекарственного препарата**

В документе «Управление жизненным циклом лекарственного препарата» (УЖЦЛП) описывается, какие

меры по управлению изменениями в разделе «Качество» регистрационного досье будут применяться в отношении лекарственного препарата в течение коммерческой фазы его жизненного цикла, включая соответствующие послерегистрационные обязательства заявителя/держателя регистрационного удостоверения.

В документе УЖЦЛП излагается конкретный план управления жизненным циклом продукта, который предлагается держателем регистрационного удостоверения и включает в себя ключевые элементы стратегии управления, установленные условия, предлагаемые категории согласования изменений в установленных условиях, ПУПИ (если используются) и любые обязательства, касающиеся раздела «Качество» регистрационного досье в послерегистрационный период. Это стимулирует держателя регистрационного удостоверения к перспективному планированию управления жизненным циклом и облегчает регуляторному органу оценку предлагаемых изменений и инспектирование. Документ УЖЦЛП должен обновляться в течение всего жизненного цикла продукта по мере необходимости.

Документ УЖЦЛП включается в регистрационное досье и содержит обобщенную информацию о планируемых изменениях для установленных условий и категорий отчетности для внесения изменений в установленные условия. Представление документа УЖЦЛП рекомендовано, однако такой документ необходим, когда держатель регистрационного удостоверения предлагает явные установленные условия.

Элементы документа УЖЦЛП включают в себя:

- резюме стратегии управления продуктом;
- предлагаемые установленные условия;
- категории согласования для внесения изменений в утвержденные установленные условия. Категории согласования могут основываться на региональных правилах/руководствах или на обосновании держателя регистрационного удостоверения;
- ПУПИ: если УЖЦЛП представляется и утверждается после утверждения оригинального регистрационного досье, обновленный документ ПУПИ должен прикладываться к УЖЦЛП;
- послерегистрационные обязательства. Обязательства в части раздела «Качество» регистрационного досье, например мониторинг конкретного процесса, изменения в установленных условиях, которые будут реализованы во время коммерческой фазы, должны быть указаны в документе УЖЦЛП.

Исходный документ УЖЦЛП представляется вместе с оригинальным регистрационным досье или с дополнением/изменением к зарегистрированному препарату. После рассмотрения и утверждения регистрационного досье регуляторным органом в документе УЖЦЛП будут содержаться установленные условия и соответствующие категории согласования.

### **Связь с другими регуляторными инструментами**

В проекте руководства ICH Q12 отмечается, что для его практического применения необходимы эффективная фармацевтическая система качества, описанная в руководстве ICH Q10, а также соответствие правилам GMP. Речь, в частности, идет об управлении изменениями в цепочке поставок полупродуктов и незавершенной продукции между различными площадками, участвующими в производстве одного лекарственного препарата.

Описанные в проекте регуляторные инструменты и механизмы увязывают различные фазы жизненного цикла лекарственного препарата и взаимно дополняют друг друга. Так, в процессе фармацевтической разработки лекарственного препарата формируется стратегия контроля, тесно связанная с установленными условиями. Все изменения условий производства и контроля качества зарегистрированного лекарственного препарата вносятся в рамках Фармацевтической системы качества компании. При этом изменения в установленных условиях должны согласовываться с регуляторным органом. Классификация послерегистрационных изменений раздела «Качество» регистрационного досье в установленных условиях основана на оценке рисков и знаний, полученных в результате расширенной фармацевтической разработки. Система различных категорий уведомления об изменениях облегчает использование ПУПИ, которые обеспечивают предсказуемость при планировании будущих изменений в установленных условиях. Документ УЖЦЛП представляет собой краткое изложение, в котором держатель регистрационного удостоверения в понятной форме излагает регуляторному органу то, как планируется управлять послерегистрационными изменениями раздела «Качество» регистрационного досье. Поддержание регистрационного досье в актуальном состоянии (включая аспекты, которые не являются установленными условиями) должно осуществляться согласно региональным требованиям.

### **Управление производственными изменениями в цепочке поставок**

Во многих случаях компания должна управлять передачей информации и взаимодействиями в рамках фармацевтической системы качества в нескольких организациях (внутренних и внешних). Таким образом, необходимо внедрить надежное управление изменениями на нескольких площадках, в т.ч. контрактных. Информация об изменениях в установленных условиях должна своевременно обмениваться между держателем регистрационного удостоверения и регуляторными органами, а также между держателем регистрационного удостоверения и производственной цепочкой.

Контрактная производственная организация может предложить усовершенствования процесса, которые значительно улучшат контроль и устойчивость качества продукта. Эти данные могут быть использованы для пересмотра установленных условий и соответствующего документа УЖЦЛП. Организация, ответственная за выпуск серий, должна быть в курсе всех соответствующих изменений и, где это применимо, участвовать в принятии решений.

Механизмы передачи информации, касающейся изменений в регистрационном досье и вопросов по GMP, должны быть определены в соответствующей документации, включая договоры с контрактными производственными организациями.

### **Связь между регуляторной экспертизой и инспектированием**

Регуляторная экспертиза и инспектирование являются взаимодополняющими видами деятельности. Рассматриваемый проект руководства ICH Q12 не вносит изме-

нений в эти основополагающие функции. Однако в нем подчеркнута важная роль взаимосвязи между оценкой регистрационных досье и официальным инспектированием предприятий по правилам GMP. Разъяснения касаются взаимодополняющего характера функций экспертов и инспектората. Обращено внимание на тот факт, что регулярное общение и обмен информацией между экспертами и инспекторами необходимы для использования включенных в руководство регуляторных инструментов.

Информация о производственной площадке, полученная при проведенной инспекции, должна представляться экспертам в регуляторный орган, а последняя версия документа в соответствующих случаях должна быть доступна инспекторам. Обмен информацией между экспертами и инспекторами может облегчить рассмотрение заявки на регистрацию конкретного продукта. При необходимости информация, касающаяся соответствия GMP и соблюдения условий регистрации, может быть передана от инспекторов экспертам и наоборот через установленные механизмы. Обмен информацией также может происходить между регуляторными органами разных регионов в рамках соответствующих двух- или многосторонних соглашений о взаимном признании результатов оценки соответствия.

### **Структурированный подход к изменениям аналитических методик**

Используемые для зарегистрированных препаратов аналитические методики могут быть улучшены благодаря достижениям в области фармацевтической химии. В проекте описан подход, при котором для изменений в аналитических методиках для зарегистрированных лекарственных препаратов определены конкретные критерии. При осуществлении этого подхода и соблюдении всех критериев изменение аналитической методики может быть сделано в форме незамедлительного уведомления или в иной форме в зависимости от требований соответствующих регуляторных органов.

Структурированный подход к изменениям аналитических методик основан на валидационных исследованиях, позволяющих оценить эквивалентность результатов пересмотренного и первоначального методов. В этих целях проводятся параллельные испытания достаточного количества образцов равноценного качества. Необходимым условием при оценке эквивалентности является требование к новому методу относительно сохранения значимой информации, получаемой с помощью старого метода.

### **Дополнительные замечания**

В Японии работа по внедрению руководства ICH Q12 началась в 2014 г., т.е. практически одновременно с утверждением его концепции. С этой целью были созданы различные экспертные структуры и рабочие группы из представителей отрасли — научных кругов, регуляторов, производителей и ведомства охраны здоровья. Основным направлением адаптации руководства к действующему законодательству избрано расширение содержания формата заявки на регистрацию новых лекарственных препаратов. В соответствии с этой стратегией внедрения руководства все данные о препарате, отраженные в заявке, считаются установленными условиями и вследствие этого не подлежат изменениям без согласия регуляторного органа [7].

В странах Евросоюза, в США и Японии работники отрасли информируются о ходе подготовки очередного

руководства ICH [6–8] и привлекаются к обсуждению связанных с этим новых идей, перспектив и проблем. С учетом этого представляется целесообразным ознакомление специалистов отечественной фармацевтической промышленности с проектом нового руководства ICH Q12 «Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата».

### Заключение

Описанные инструменты и средства являются взаимодополняющими и предназначены для связывания различных фаз жизненного цикла лекарственного препарата. Мероприятия фармацевтической разработки приводят к соответствующей стратегии управления, элементы которой считаются установленными условиями. Все изменения зарегистрированного лекарственного препарата управляются через фармацевтическую систему качества; изменения в установленных условиях также должны сообщаться регуляторному органу. В тех случаях, когда регуляторная система предусматривает категоризацию послерегистрационных изменений для отчетности в соответствии с риском для пациента, держатель регистрационного удостоверения может предлагать категории отчетности для изменений в установленных условиях на основе оценки риска и знаний, полученных в результате расширенной фармацевтической разработки. Система с категориями отчетности на основе оценки рисков также облегчает использование протоколов управления послерегистрационными изменениями, которые обеспечивают

предсказуемость при планировании будущих изменений в установленных условиях. Документ управления жизненным циклом лекарственного препарата представляет собой краткое изложение, в котором держатель регистрационного удостоверения однозначно излагает регуляторному органу то, как планируется управлять послерегистрационными изменениями модуля «Качество». Инструменты и средства, используемые в руководстве ICH Q12, не меняют взаимосвязь между государственной экспертизой и инспекцией, однако для практического применения этого руководства необходимы сотрудничество и обмен информацией между экспертами и инспекторами. Наконец, в руководстве ICH Q12 предлагаются подходы к облегчению послерегистрационных изменений для зарегистрированных препаратов без необходимости государственной экспертизы и одобрения регуляторных органов перед внедрением определенных изменений в модуле «Качество».

### Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены на личные средства авторского коллектива.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

1. FDA Guidance for Industry: SUPAC-IR Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, Scale — Up and Post-approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, In Vivo Bioequivalence Documentation, Guidance November 1995 [Internet]. US FDA; 1995 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/1-6-8.PDF>.
2. Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 of November 2008, concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal product [Internet]. Official Journal of the European Union; 2008. 24 p [cited 2018 May 29]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2008\\_1234/reg\\_2008\\_1234\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_en.pdf).
3. Final Concept Paper. Q 12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management dated 28 July 2014. Endorsed by the ICH Steering Committee on 9 September 2014 [Internet]. Geneva, Switzerland [cited 2018 May 29]. Available from: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_July\\_2014.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q12/Q12_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf).
4. Документ с окончательной концепцией руководства Q12: Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата. ICH. В кн.: Руководства ICH для фармацевтической отрасли. Качество. — М.: Профессия; 2016. — С. 752–757. [Dokument s okonchatel'noi kontseptsiei rukovodstva Q12: Tekhnicheskie i reguljatornye aspekty upravleniya zhiznennym tsiklom lekarstvennogo preparata. ICH. In: Rukovodstva ICH dlya farmatsevticheskoj otrasli. Kachestvo. Moscow: Professiya; 2016. pp. 752–757. (In Russ).]
5. Q12 Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management [Internet]. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline. Draft version. Endorsed on 16 November 2017 [cited 2018 May 29]. Available from: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm609205.pdf>.
6. Ramanadham M, Chief B. ICH Q12 Perspectives: “The Robust PQS”. FDA; 2015 [cited 2018 May 29]. Available from: <http://pqri.org/wp-content/uploads/2015/10/07-ICH-Q12-robust-PQS-Ramanadham.pdf>.
7. Kishioka Y. How Will ICH Q12 Fly in Japan? [Internet]. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). CMC Strategy Forum Japan; 2017 Jan 4–5; Tokyo, Japan [cited 2018 May 29]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000221767.pdf>.
8. Nashabeh W. Analytical Sciences in Biotechnology. Opportunities and Challenges [Internet]. Basel, Switzerland: F. Hoffmann La-Roche [cited 2018 May 29]. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/presentation/9d1b/70f5d8f20a1a8be7b8d432169f9a11ca2f4d.pdf>.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Пятигорская Наталья Валерьевна** [Natalya V. Ryatigorskaya, PhD, Professor] доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
**Адрес:** 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-57-55, **e-mail:** osipova-mma@list.ru, **SPIN-код:** 8128-1725, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4901-4625>



**Мешковский Андрей Петрович [Andrei P. Meshkovskii]** доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, тел.: +7 (499) 128-27-55, e-mail: meshkovskij@mail.ru, SPIN-код: 2185-9012, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6016-3237>

**Береговых Валерий Васильевич [Valery V. Beregovykh, PhD, Professor]** доктор технических наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, тел.: +7 (499) 128-57-55, e-mail: beregovykh@ramn.ru, SPIN-код: 5940-7554, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

**Аладышева Жанна Игоревна [Zhanna I. Aladysheva, MD, PhD]** кандидат медицинских наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, тел.: +7 (499) 128-27-55, e-mail: zhaladysheva@gmail.com, SPIN-код: 8088-3052, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2441-3542>

**Беляев Василий Викторович [Vasily V. Belyaev, PhD]** кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, тел.: +7 (499) 128-27-55, e-mail: belyaev-mma@yandex.ru, SPIN-код: 6311-9350, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3011-9390>

**Пятигорский Александр Михайлович [Alexander M. Pyatigorsky]** соискатель кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, тел.: +7 (499) 128-27-55, e-mail: apyatigorsky@yandex.ru, SPIN-код: 3852-4330, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6671-5832>

**Ивашечкова Наталья Сергеевна [Natalia S. Ivashchekova]** ассистент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, тел.: +7 (499) 128-27-55, e-mail: natik\_mos@mail.ru, SPIN-код: 1344-2378, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5567-8570>