

Принципы и особенности организации современного производства биомедицинских клеточных продуктов

Ю.В.Суханов

к.м.н. МВА

НП АКТРЕМЕД

«Ассоциация экспертов

по биомедицинским клеточным технологиям

и регенеративной медицине



**Секция
Регенеративная и клеточная медицина**

23 мая 2018 г.

В рамках ФЦП «Исследования и разработки по
приоритетным направлениям развития научно-
технологического комплекса России на 2014-2020
годы» по теме

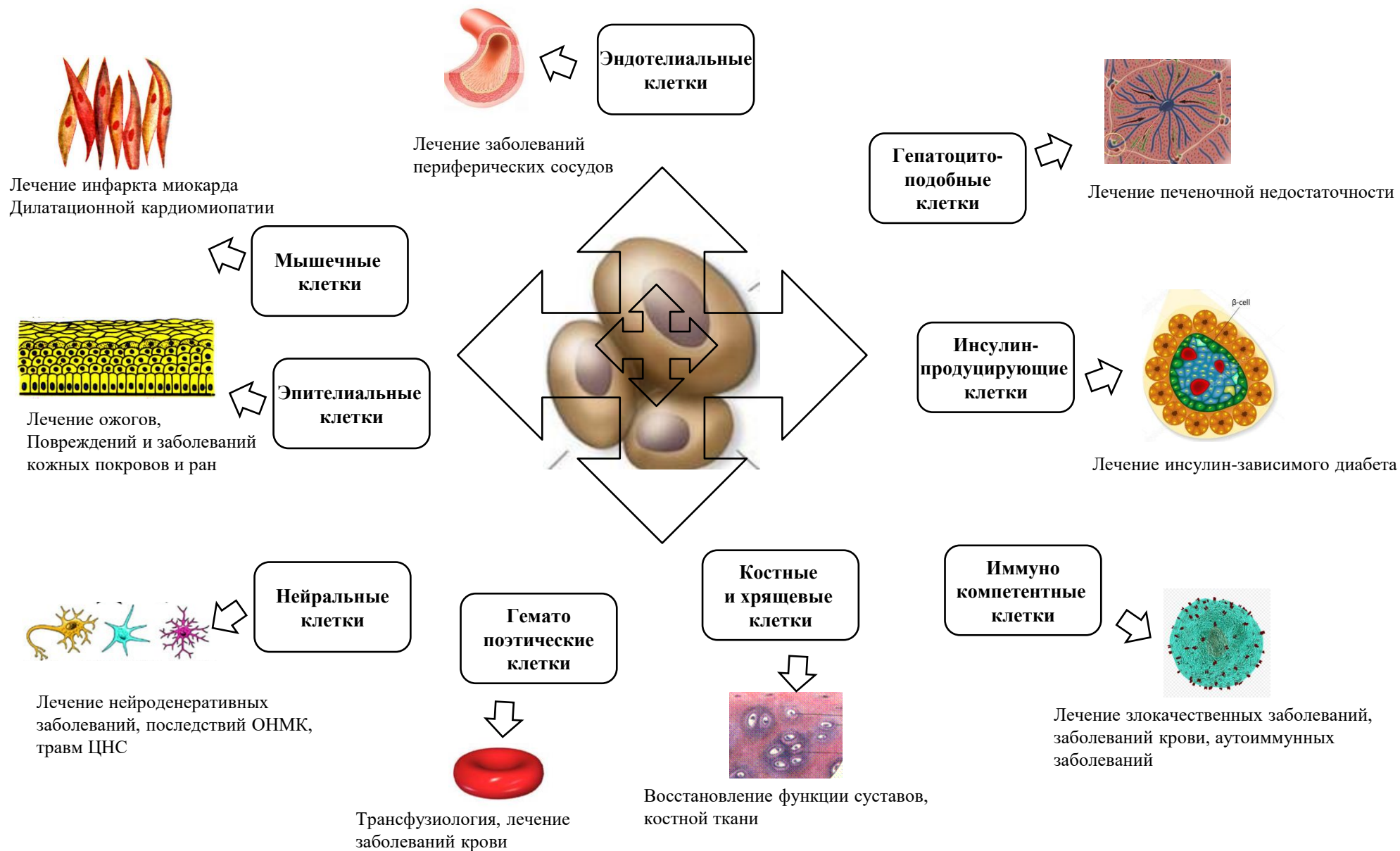
«Разработка технологии производства, хранения
и применения биомедицинских клеточных
продуктов для лечения ран»

СОГЛАШЕНИЕ № 14.610.21.0012

Этап 2

УИР RFMEFI61017X0012

Актуальные исследования и разработки в области БМКП



Биомедицинские клеточные продукты – «гибридное» лекарство



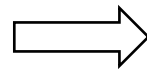
Выбор продуктов для производства

Можно производить то, что разработали, но зачем?

Главные вопросы:

Есть ли у БМКП:

- медицинские преимущества
- преимущества по балансу польза/риск
- рыночные преимущества
- преимущества по затратам...
- перед применяемыми средствами и способами лечения той же нозологии?



Есть ли у планируемого к производству продукта уникальная рыночная ниша или неоспоримые конкурентные преимущества?

Производить не то, что можно сделать, а то, что нужно рынку

Привлекательность БМКП для рынка медицинских услуг

Назначение БМКП	Ранг по критерию «Ожидаемая эффективность/безальтернативность»	Доля от клинических исследований в мире (% , 2017 г.)	Готовность к коммерциализации	Предполагаемое внедрение в практику
Злокачественные заболевания	A	47	C	2023 г.
Коррекция инсулин-зависимого диабета	B	5	D	2026 г.
Коррекции дисфункций ЦНС	C	8	E	2027 г.
Коррекция дисфункций печени	C	2	E	2027 г.
Коррекция заболеваний сердечно-сосудистой системы	C	11	D	2024 г.
Восстановление кожных покровов	D	5	A	2021 г.
Восстановление костно-мышечной системы	D	6	B	2022 г.
Коррекция критических состояний (шок, полиорганная недостаточность различной этиологии, воспаление, инфекции, радиация и т.п.)	D	9	B	2021 г.
Восстановление состоятельности стромы	E	1	B	2021 г.
Офтальмология	E	3	C	2024 г.
Респираторная система	E	1	D	2024 г.
Урология и гинекология	E	1	C	2023 г.

Проблемы новой индустрии БМКП в России

- Разработанные ранее БМКП часто не имеют приемлемой научной доказательной базы для регистрации
- «Перерегистрация» продукта как БМКП требует значительных средств и времени
- Неясные рыночные перспективы (в том числе в системе гос. гарантий) не стимулируют инвестиции в разработку БМКП
- Созданные ранее производственные участки, вероятно, не соответствуют требованиям GMP и GTP
- Дефицит грамотных технологов клеточных производств
- Пока нет системы подготовки специалистов - медиков для проведения клинических исследований и применения БМКП
- Отсутствует финансовая и методическая основа для массового применения клеточных продуктов
- Дефицит легальных компонентов для производства БМКП – специализированных сред для культивирования и зарегистрированных специализированных медицинских изделий (носителей)

Ограничения новой индустрии БМКП

Ограничения продукта

- Сверхкороткий срок годности
- Не экспортный товар
- Трудности логистики
- Особенности применения

Ограничения в производстве


- Донорский биоматериал
- Особые требования к безопасности
- Особенности лицензирования
- Особенности проектирования
- Особенности инженерного обеспечения
- Особенности аутологичных продуктов
- Гибридность продукта (МИ+-ЛС)
- Особенности КК

Особенности регистрации

- Нестандартные ДКИ
- Нестандартные КИ (не БМКП сравнения)
- Не полностью готовая нормативная база

Продукта может и не будет, а производство с лицензией заявитель иметь обязан


Регистрационное досье на БМКП

- заявление о государственной регистрации БМКП
- спецификация на БМКП
- проект нормативной документации на БМКП
- проекты макетов первичной и вторичной упаковок БМКП
- отчет о проведенном доклиническом исследовании БМКП
- проект протокола клинического исследования БМКП
- проект промышленного регламента производства БМКП
- **копия лицензии на производство БМКП** 
- информационный листок пациента
- проект инструкции по применению БМКП

Если для предприятия массового производства фармацевтических генериков это не критично, то по отношению к БМКП такое требование выглядит как «запретительное»

Принципы организации производства БМКП

GTP – гибрид GMP и Правил проведения доклинических исследований

 РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН	
О биомедицинских клеточных продуктах	
Принят Государственной Думой	8 июня 2016 года
Одобен Советом Федерации	15 июня 2016 года
Статус	ПРОЕКТ
1. Наименование	ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ПО РАБОТЕ С БИОМЕДИЦИНСКИМИ КЛЕТОЧНЫМИ ПРОДУКТАМИ
2. Сведения	<ol style="list-style-type: none">Данные правила не идентичны Правилам надлежащей тканевой практики (GTP) США.Данные правила не идентичны Руководству для промышленности Доклиническое изучение исследуемых клеточных и генотерапевтических продуктов (США)Данные правила включают в себя Правила надлежащей производственной практики биомедицинских клеточных продуктов и Правила проведения доклинических исследований биомедицинских клеточных

I Общие положения

Настоящие Правила надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами разработаны в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», с учетом положений «Руководства для промышленности. Доклиническое изучение исследуемых клеточных и генотерапевтических продуктов» (Guidance for Industry. Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. November 2013) и применяемых в Российской Федерации руководств по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

Ранее Правила надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами в России не применялись.

1. Настоящие Правила устанавливают общие требования к проведению доклинических исследований, производству и контролю качества биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) для медицинского применения.

2. Правила распространяются на все виды производимых БМКП и устанавливают общие требования к организации их доклинических исследований, производства и контроля качества.

V. Здания и помещения

- Здания и помещения, используемые в ходе цикла производства и контроля качества БМКП, следует проектировать, располагать и сооружать таким образом, чтобы обеспечить возможность их надлежащей обработки, обслуживания и функционирования в соответствии с назначением. Их размещение и дизайн должны сводить к минимуму риск ошибок и любую возможную контаминацию, в том числе перекрестную, а также любые другие негативные факторы, которые могут оказать отрицательное воздействие на качество БМКП.
- Здания и помещения должны быть достаточной площади для правильного расположения оборудования и материалов, предотвращающего путаницу и контаминацию.
- Для производства БМКП должна использоваться предназначенная только для этих продуктов производственная база, исключающая возможность их контаминации другими БМКП, их компонентами, иными исходными и вспомогательными материалами, используемыми при производстве. Должна быть исключена возможность перекрестной контаминации при производстве аутологичных БМКП
- Если существует известный и запланированный риск микробиологической контаминации (например, цикл производства аутологичных БМКП с инфицированными биологическими материалами), необходимо предусмотреть специальные изолированные помещения или рабочие зоны для работы только с инфицированными биологическими материалами и продуктами производства БМКП с их использованием.

Особенности организации производства БМКП

Помещение

- Встраиваемое в то здание, которое есть
- Создаваемое в новом здании
- Гибридная площадка 😊

Площадь и условия

- Меньше, чем фармпроизводства 😊
- Чистые помещения или изоляторная техника – трудный выбор
- Полная асептика

Оборудование

- Часто эксклюзивное
- Дорогое
- Почти универсальное
- Компактное
- Экономичное в эксплуатации 😊

Особенности организации производства БМКП

Практические вопросы, на которые должны отвечать ГТР

В Можно ли производить разные БМКП в одном помещении?

- Использование одного помещения для производства нескольких различных БМКП может быть разрешено, если для производства используются факторы и мероприятия (соответственно рассматриваемым БМКП), направленные на предотвращение перекрестной контаминации. Допускается производство различных БМКП в одном помещении при использовании изоляционной технологии с непрерывно асептическим циклом («закрытые системы»).

В Можно ли производить разные БМКП в одном помещении одновременно?

- Допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными БМКП в одном и том же помещении, если предприняты меры для исключения риска перепутывания или перекрестной контаминации.

В Обязательно ли нужен ли класс С в производственном помещении?

- Если для работы в стерильных условиях используются рабочие зоны с пониженным давлением или безопасные изолирующие боксы, их следует окружать зонами соответствующего класса чистоты воздуха не ниже класса чистоты D (ИСО 8 в оснащённом состоянии) с избыточным давлением.

В Нужно ли регистрировать производственное оборудование?

- **Критическое оборудование**, способное повлиять на качество БМКП, а также привести к ложным и неточным результатам анализа продуктов производства БМКП и их компонентов должно подвергаться квалификации и верификации.

В
В Нужно ли иметь весь цикл производства в одном месте? Должен ли владелец РУ быть Производителем?

- Допускается контрактное производство материалов, производимых по специальному заказу, отдельных компонентов БМКП – **клеточных линий**, лекарственных препаратов и медицинских изделий, а также контрактное производство БМКП, если владелец регистрационного удостоверения на БМКП не является производителем БМКП.

Особенности организации производства БМКП

Практические вопросы, на которые должны отвечать GTP (2)



Можно ли запускать производство до завершения валидации?

- В исключительных обстоятельствах, с учетом соотношения риска к пользе для пациента, может быть осуществлен запуск производства до завершения валидационной программы.



Нужно ли проводить контроль ВСЕХ входящих материалов ?

- В случае если проведение необходимых контрольных испытаний при входном контроле занимает много времени, **допускается начало технологического процесса до получения результатов этих испытаний**. В таких случаях выдача разрешения на выпуск серии БМКП зависит от удовлетворительных результатов входного контроля использованных материалов для производства БМКП.



Кто отвечает за качество входного биоматериала?

- ...должно быть заключено техническое **соглашение в области качества между медицинским учреждением или организацией, осуществляющей хранение и (или) проверку биологических материалов, и производителем БМКП** (при необходимости с привлечением владельца регистрационного удостоверения), которое определяет сферы ответственности каждой из сторон .



Можно ли принимать биоматериал до результатов проверки?

- **Возможна** доставка биологических материалов производителю БМКП до получения результатов их проверки ... **при наличии соответствующих мер контроля** для предотвращения перекрестной контаминации при производстве БМКП.



Можно ли использовать в производстве иное, чем в ДКИ медизделие?

- В доклинических исследованиях должно использоваться медицинское изделие, **идентичное по составу тому**, которое предполагается к использованию у человека в клинических исследованиях.

Особенности организации производства БМКП

Практические вопросы, на которые должны отвечать GTP (3)

- V** Можно ли выпускать серию БМКП до окончания проведения контрольных испытаний?
- ... возможно в случаях, если невозможно провести испытания БМКП из-за его короткого срока годности. Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии подобного БМКП может проводиться в два этапа.
- V** Можно ли не проводить валидацию в полном объеме при выпуске продуктов для клинических исследований?
- Допускается не проводить валидацию технологического процесса производства исследуемого БМКП в объеме, предусматриваемом для серийного промышленного производства. В любом случае помещения и оборудование должны быть квалифицированы
- V** Когда требуется повторение ДКИ при изменении технологии производства?
- При изменении условий производства БМКП для клинических исследований если сопоставление качества не позволяют предсказать влияние изменений технологии производства БМКП на эффективность и безопасность..

ПРОЕКТ

ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ПО РАБОТЕ С БИМЕДИЦИНСКИМИ КЛЕТОЧНЫМИ ПРОДУКТАМИ

Сведения

1. Данные правила не идентичны Правилам надлежащей производственной практики (GTP) США.
2. Данные правила не идентичны Руководству для промышленности Доклиническое изучение исследуемых клеточных и генотерапевтических продуктов (США)
3. Данные правила включают в себя Правила надлежащей производственной практики биомедицинских клеточных продуктов и Правила проведения доклинических исследований биомедицинских клеточных

Общие положения

Настоящие Правила надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами разработаны в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», с учетом положений «Руководства для промышленности. Доклиническое изучение исследуемых клеточных и генотерапевтических продуктов» (Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research, November 2013) и применяемых в Российской Федерации руководств по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

Ранее Правила надлежащей практики по работе с биомедицинскими клеточными продуктами в России не применялись.

1. Настоящие Правила устанавливают общие требования к проведению доклинических исследований, производству и контролю качества биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) для медицинского применения.

2. Правила распространяются на все виды производимых БМКП и устанавливают общие требования к организации их доклинических исследований, производства и контролю качества.

Документация на производство БМКП

Технологический регламент:

- а) спецификация БМКП;
- б) перечень используемых клеточных линий, лекарственных препаратов, медицинских изделий с указанием количества каждого из них;
- в) детальная схема технологического процесса производства БМКП;
- г) аппаратурная схема технологического процесса производства БМКП, наименование и характеристика используемого оборудования;
- д) наименование и характеристика исходного используемого биологического материала;
- е) наименование и характеристика иных исходных (помимо биологического материала), вспомогательных и упаковочных материалов, продуктов производства (промежуточных продуктов и нефасованного продукта) БМКП;
- ж) изложение технологического процесса производства БМКП;
- з) перечень технологических инструкций и применяемых операционных процедур;
- и) контроль производства (перечень критичных параметров технологического процесса и контрольных точек, требующих соблюдения установленного технологического режима в целях обеспечения стабильного качества выпускаемой БМКП);
- к) методы контроля качества промежуточных продуктов на этапах производства БМКП;
- л) расчет соотношения между количеством БМКП или материалов, которое теоретически может использоваться в производстве и получаться в результате производства, и количеством БМКП или материалов, фактически использованным в производстве и фактически полученным в результате производства, с учетом допустимых отклонений (далее – материальный баланс);
- м) обезвреживание отходов производства;
- н) безопасная эксплуатация производства (характеристики опасностей производства и меры безопасности в ходе технологического процесса);
- о) меры по охране окружающей среды;
- п) информационные материалы.

Нормативная документация:

- а) полное наименование документа;
- б) тип биомедицинского клеточного продукта (аллогенный, аутологичный, комбинированный);
- в) полное наименование БМКП (с указанием торгового и международного непатентованного названий (при наличии), формы, дозировки и объема/массы);
- г) описание основного механизма действия;
- д) сведения о держателе регистрационного удостоверения, производителе БМКП (при наличии);
- е) спецификацию готового БМКП (включая общее описание);
- ж) состав БМКП (включая основной действующий компонент, описание клеточной линии (линий) и вспомогательный(ые) компонент(ы) на единицу упаковки);
- з) показатели качества и методы их определения;
- и) сведения об упаковке;
- к) сведения о маркировке;
- л) условия транспортировки;
- м) условия хранения;
- н) срок годности.

Документация на производство БМКП (2)

Технологическая инструкция:

- а) данные о месте осуществления процесса производства БМКП и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;
- б) описание процедур или ссылки на процедуры, которые используются для подготовки производственного оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация;
- в) инструкции по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущего БМКП, не используемых для производственного процесса документов и материалов, а также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;
- г) перечень необходимых биологических материалов, иных исходных и вспомогательных материалов, включая их характеристики и количество, с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый материал;
- д) подробное описание каждого действия (например, проверки материалов, подготовки и (или) обработки материалов, порядка загрузки биологических материалов, установки критических параметров процесса);
- е) инструкции по внутрипроцессному контролю и описание контрольных образцов;
- ж) требования к хранению продуктов производства БМКП, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, при необходимости;
- з) инструкции по подготовке образцов промежуточных продуктов БМКП и БМКП для контроля качества;
- и) инструкции по подготовке образцов для архивирования, при необходимости;
- к) специальные меры предосторожности.

Инструкции по упаковке для каждого размера и типа упаковки БМКП :

- а) наименование БМКП, включая номер серии или код нефасованного продукта производства, а также номер серии БМКП;
- б) описание формы и количества БМКП, если спецификация на БМКП содержит такую информацию;
- в) количество БМКП в упаковке;
- г) перечень всех необходимых упаковочных материалов, включая их характеристики и количество, с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;
- д) указания по проверке качества очистки используемого оборудования и рабочего места от предыдущей серии БМКП, чистоты и готовности данного оборудования к использованию;
- е) описание процесса упаковки, включая вспомогательные операции;
- ж) используемое оборудование;
- з) требования к хранению БМКП, включая тару, маркировку и специальные условия хранения;
- и) инструкции по подготовке образцов для контроля качества;
- к) инструкции по подготовке образцов для архивирования;
- л) специальные меры предосторожности.

Документация на производство БМКП (3)

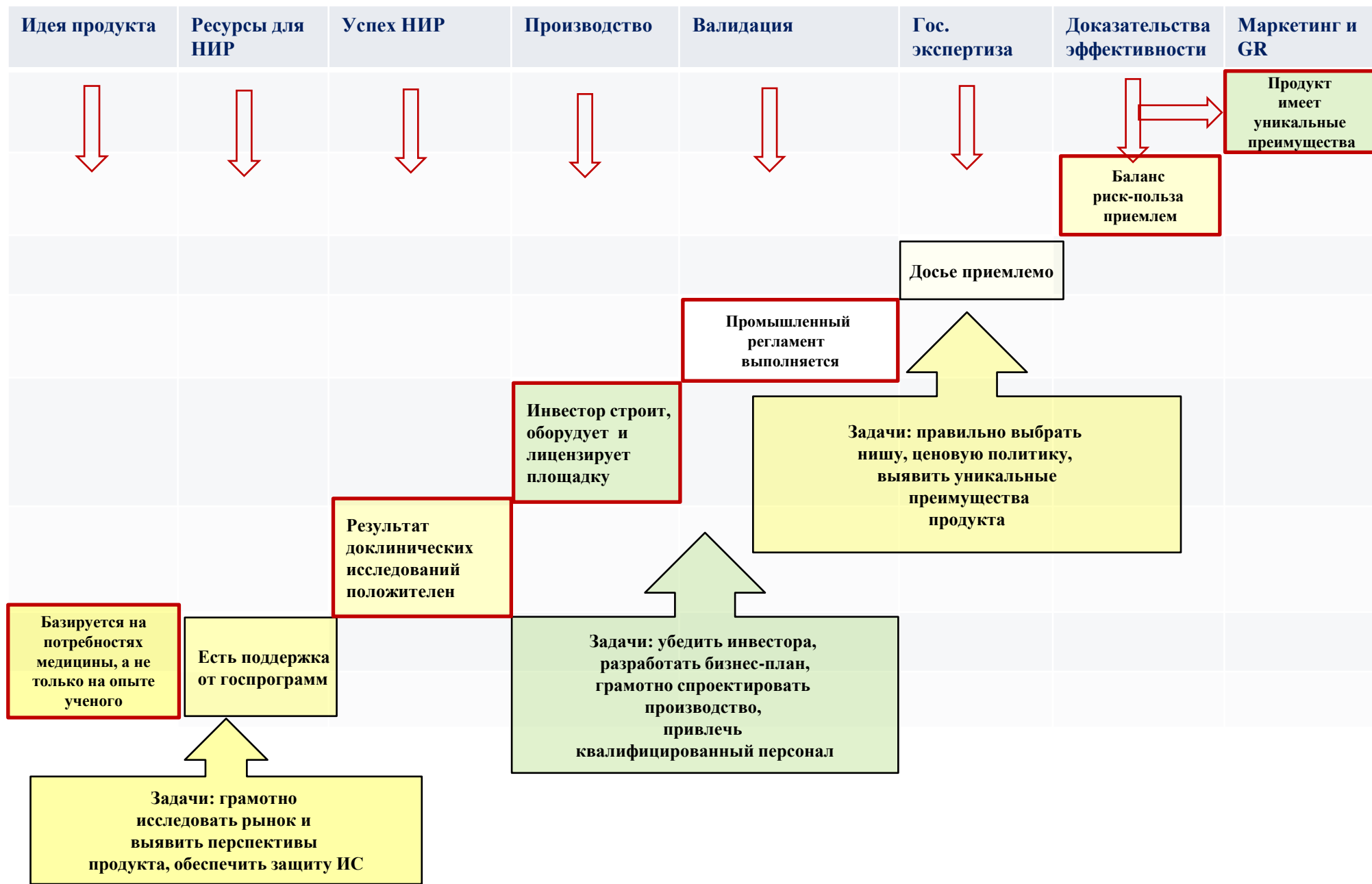
Протоколы по производству серии БМКП на каждую произведенную серию :

- а) наименование и номер серии БМКП;
- б) дата и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;
- в) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и, лица, проверившего каждую из этих операций;
- г) фактически использованное количество каждого вида биологических материалов;
- д) фактически использованное количество и номер серии каждого вида исходных и вспомогательных материалов;
- е) фактически использованное количество каждого вида промежуточных продуктов;
- ж) основные технологические операции или действия, а также основное используемое оборудование;
- з) записи по приготовлению образцов для контроля качества и внутрипроцессному контролю с указанием исполнителей и полученных результатов;
- и) выход промежуточных продуктов на различных стадиях технологического процесса;
- к) описание отклонений от технологического регламента и технологических инструкций, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;
- л) дата и подпись лица, ответственного за технологический процесс.
- м) записи (протоколы) по производству серии БМКП оформляются документально одновременно с выполнением соответствующей операции.

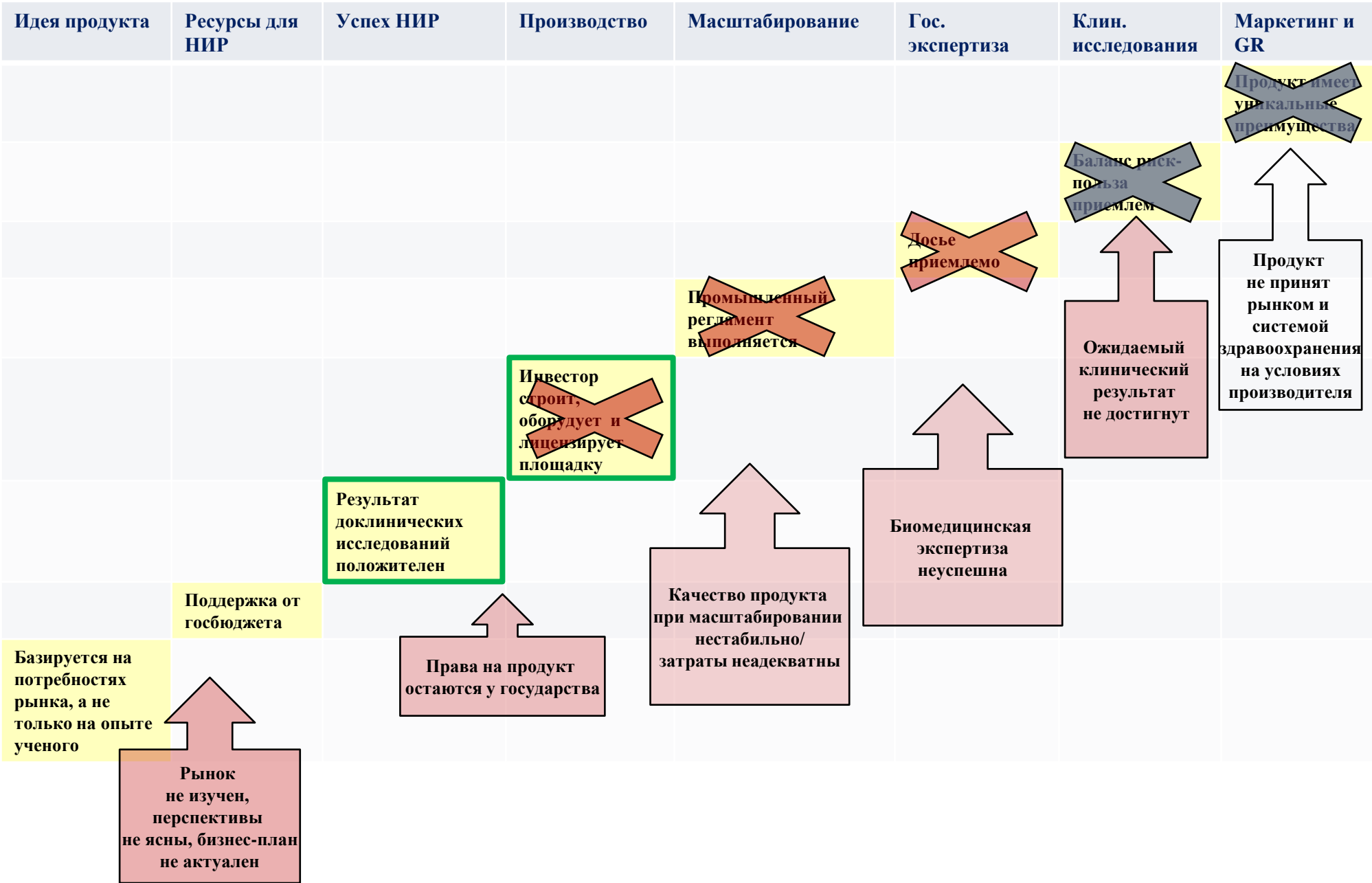
Стандартные процедуры в отношении:

- а) квалификации и валидации процессов, оборудования и систем;
- б) калибровки и (или) функционального тестирования оборудования;
- в) технического обслуживания, очистки и дезинфекции помещений, оборудования, систем;
- г) персонала, включая идентификацию подписей, инструктаж персонала и проверку его эффективности, переодевание и гигиенические требования;
- д) мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредных насекомых и животных;
- е) претензий качества и отзывов из обращения выпущенных серий БМКП;
- ж) возвратов выпущенных серий БМКП;
- з) контроля изменений;
- и) контроля отклонений и несоответствий;
- к) управления рисками для качества
- л) внутренних аудитов качества;
- м) выполнения обзоров по качеству;
- н) оценки поставщика, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика;
- о) выполнения настоящих Правил.

Условия выживания БМКП на этапах жизненного цикла в России



Риски при коммерциализации БМКП в России



Факторы успеха для развития индустрии БМКП

Благодарю за внимание

«Будущее уже наступило.

Просто оно пока еще неравномерно распределено»

Уильям Гибсон

В рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы» по теме

«Разработка технологии производства, хранения и применения биомедицинских клеточных продуктов для лечения ран»

Этап 2

СОГЛАШЕНИЕ № 14.610.21.0012

УИР RFMEFI61017X0012