6. Լրացնել հետեւյալ բովանդակությամբ 24-30 գլուխներով՝

«Գլուխ 24. Մարդու արյան պլազմայինց ստացված պատրաստուկների արտադրական գործընթացի գնահատման վերաբերյալ ցուցումներ՝ պրիոնային վարակի ռիսկի մասով

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Կրեյտցֆելդ-Յակոբի հիվանդության վարիանտային ձեւը (ԿՅՎՀ) առաջին անգամ գրանցվել է 1996 թվականին: Հստակ սահմանվել է, որ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդությունն առաջանում է մարդուն փոխանցվող՝ խոշոր եղջերավոր անասունների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցչից: Հիվանդության ամենահավանական պատճառը համարում են սննդի մեջ այն մթերքների օգտագործումը, որոնք բաղարկված (կոնտամինացված) են խոշոր եղջերավոր անասունների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակներով:

2. Ներկայումս Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդությամբ հիվանդացությունը ենթակա չէ կանխատեսման: Ի տարբերություն սպորադիկ (եզակի) ձեւի՝ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդությունը բնութագրվում է լիմֆոռետիկուլյար համակարգի պաթոլոգիական գործընթացում ծավալուն ներգրավվածությամբ, ինչը հանգեցնում է հիվանդության փոխանցման հավանականության՝ արյան կամ այն դեղապատրաստուկների միջոցով, որոնք ստացվել են հիվանդության ինկուբացիոն ժամանակահատվածում գտնվող մարդու արյունից: Արյան բաղադրիչների պրիոնային վտանգավորությունը հաստատվել է կրծողների վրա փորձարարական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ: Նաեւ հայտնաբերվել է մոխրագույն մկնանման լեմուրի *(Microcebus murinus)* լեյկոցիտար թաղանթի վարակելիությունը, որին լաբորատոր պայմաններում վարակել են սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի՝ մակականերին ադապտացված շտամով:

3. Միջտեսակային հեմոտրանսֆուզիաների անցկացման ժամանակ սահմանվել է, որ, սպունգանման էնցեֆալոպաթիան՝ որպես հիվանդություն, որն առաջացել է ինչպես փորձի պայմաններում, այնպես էլ սկրեյպի բնածին վարակը, կարող են փոխանցվել այծերի մոտ արյան փոխներարկման ժամանակ: Այլ հետազոտություններով ցույց է տրվել, որ մարդու արյան ներարկումը վայրի ու տրանսգենային մկներին ու կապիկներին, չի առաջացնում հիվանդություն, սակայն հետազոտությունները դեռեւս չեն ավարտվել: Մեծ Բրիտանիայում գրանցվել է Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդությամբ հիվանդացության 2 դեպք, որոնց հնարավոր պատճառը դիտարկում են այն դոնորների էրիթրոցիտների փոխներարկումը, որոնց մոտ հետահայաց (ռետրոսպեկտիվ) հայտնաբերվել են Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդության ախտանիշներ: Ներկայումս չի գրանցվել այդ հիվանդությամբ հիվանդացության որեւէ դեպք, որը կապված է արյան պատրաստուկների ներմուծման հետ (հետազոտություններն անցկացվել են բարձր ռիսկի ռեցիպիենտների խմբում, ինչպիսիք են հեմոֆիլիայով հիվանդները): Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդության վերաբերյալ կուտակված համաճարակաբանական տվյալները բավարար չեն՝ արյան պատրաստուկները կիրառելու ժամանակ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների փոխանցման ռիսկը գնահատելու համար: Որպես նախազգուշական միջոց՝ Մեծ Բրիտանիայից դոնորների պլազման չի օգտագործվում արյան պատրաստուկների արտադրության համար, քանի որ Մեծ Բրիտանիայում գրանցվել է սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի դեպքերի առավելագույն քանակը, եւ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդության դեպքերի թիվն էապես շատ է, քան ցանկացած այլ երկրում:

2. Կիրառության ոլորտը

4. Արյան պատրաստուկների արտադրության ժամանակակից տեխնոլոգիաներն ապահովում են այն ազդակների վարակայնության զգալի նվազեցումը, որոնք հնարավոր է, որ կան մարդու արյան պլազմայում:

5. Արտադրողները պետք է գնահատեն արտադրական գործընթացի փուլերի ազդեցությունը վարակայնության նվազեցման գործում՝ օգտագործելով գնահատման փոխլրացնող մեթոդներ:

6. Սույն գլուխը պարունակում է Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդության փոխանցման ռիսկի նկատմամբ արյան պատրաստուկների արտադրության գործընթացի գնահատման վերաբերյալ ցուցումներ:

3. Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակներից մաքրման ընթացակարգերի գնահատման մասով հետազոտություններ

3.1. Ընդհանուր սկզբունքները

7. Սույն կանոնների 3-րդ գլխում ներկայացված ցուցումները տարածվում են նաեւ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների վրա (ՍԷՏԱ):

8. Միջանկյալ արտադրանքի մեջ ավելացվում է տրանսմիսիվ ազդակի՝ 10 %-ից ոչ ավելի պարունակությամբ նյութ: Մաքրման ընթացակարգերի գնահատման մասով հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել իրական արտադրական գործընթացը մոդելավորող արտադրության գործընթացի փոքրացված մասշտաբի պայմաններում: Հետազոտությունները պետք է անցկացվեն պատշաճ որակավորում ունեցող անձնակազմի կողմից՝ հատուկ սարքավորված լաբորատորիայում՝ բոլոր ընթացակարգերի մանրակրկիտ փաստաթղթավորմամբ:

9. Անհրաժեշտ է ապացուցել արտադրության փոքրացված մասշտաբի վալիդությունը (պիտանիությունը) եւ հաստատել արտադրության գործընթացի փոքրացված մասշտաբում մաքրման մակարդակի առավելագույն համապատասխանությունը արդյունաբերական արտադրության լիամասշտաբ գործընթացին:

10. Հետազոտման ենթակա են միայն արտադրության այն փուլերը, որոնք համարվում են արդյունավետ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների ինակտիվացման եւ (կամ) հեռացման համար:

11. Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակները կայուն են ինակտիվացման ֆիզիկաքիմիական գործընթացների մեծամասնության նկատմամբ, որոնք սովորաբար օգտագործվում են արյան պատրաստուկների արտադրության գործընթացի ժամանակ: Այս առնչությամբ հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել հեռացման (բաժանման) այնպիսի փուլերին, ինչպիսիք են ցածր ջերմաստիճանի պայմաններում էթանոլով չափազատումը, պոլիէթիլենգլիկոլով նստեցումը, քրոմատագրումը, խորքային ֆիլտրումը կամ նանոֆիլտրումը: Նշված փուլերի վալիդացիոն հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել ոչ միայն վիրուսների նկատմամբ, նաեւ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների վերացման գնահատման համար:

12. Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակներից մաքրման գործընթացների հետ կապված հետազոտությունները, ավանդական վիրուսների հետազոտությունների համեմատ, ավելի աշխատատար եւ թանկարժեք են, այդ պատճառով թույլ է տրվում անցկացնել տվյալների տեսական վերլուծություն, որով հաստատվում են արտադրության գործընթացի ռոբաստությունը (կայունությունը) կամ *in vitro* վալիդացված մեթոդների օգտագործումը:

13. Արտադրական գործընթացի պարամետրերի փոփոխությունն ազդում է սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների հեռացման վրա: Այդ պատճառով դրանք անհրաժեշտ է հաշվի առնել բաժանման փուլերի վալիդացիոն հետազոտությունների դիզայնը մշակելիս:

14. Վալիդացիոն հետազոտությունները պետք է ներառեն միջանկյալ թորամասերում պրիոնային մասնիկների in vitro բաժանման մեթոդներով գնահատումը: Եթե մեկ փուլի նվազեցման գործակիցը 1,0 lg կամ պակաս է, ապա այն համարվում է աննշան եւ չի հաշվարկվում նվազեցման ընդհանուր գործոնի (գործակցի) հաշվարկում։ Վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացման ժամանակ ավելացվող նյութում սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակի տիտրը կարող է լինել բավականաչափ բարձր՝ երկու եւ ավելի փուլերի ներդրումը գնահատելու համար: Այդ պատճառով վալիդացիոն հետազոտությունների դիզայնը պետք է թույլ տա գնահատել նվազեցման գործակիցների գնահատումը յուրաքանչյուր փուլի համար առանձին եւ համակցությամբ՝ միջանկյալ արտադրանքի գնահատման դեպքում: Յուրաքանչյուր փուլի համար նվազեցման ստացված գործակիցները գումարվում են սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների հեռացման գործընթացում բոլոր փուլերի ընդհանուր ներդրումը հիմնավորելու համար՝ ներառյալ այն փուլերը, որոնք ունեցել են ոչ զգալի ներդրում:

15. Մի քանի փուլերի վալիդացիոն հետազոտությունները պիտանի են նաեւ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակի՝ արտադրության որոշակի փուլում այն ֆիզիկաքիմիական հատկությունների հնարավոր փոփոխման դեպքում, որոնք կարող են ազդել հեռացման հաջորդ փուլի արդյունավետության վրա (օրինակ՝ ֆիլտրման փուլից առաջ դետերգենտով մշակման ժամանակ):

16. Անհրաժեշտ է ձգտել արտադրության գործընթացի բոլոր փուլերի վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացմանը՝ սպունգանման էնցեֆալիպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակները հեռացնելու ունակությունը գնահատելու մասով:

17. Սակայն կան հետազոտությունների սահմանափակումներ, որոնք կապված են ավելացվող նյութի մեջ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակի ոչ բավարար պարունակության (տիտրի) հետ՝ արտադրական գործընթացի երկու եւ ավելի փուլերում նվազեցումը գնահատելու համար:

18. Ուշադրություն պահանջող հիմնական գործոններ են՝

արտադրության փոքրացված (մոդելային) մասշտաբը.

սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ավելացվող տրանսմիսիվ ազդակի ընտրությունը.

սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ավելացվող տրանսմիսիվ ազդակի քանակական պարունակության գնահատման մեթոդի ընտրությունը.

արտադրական գործընթացի փուլերի ընտրությունը.

տվյալների մեկնաբանումը եւ հետազոտությունների սահմանափակումները.

սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակներից մաքրման գործընթացների գնահատման մասով կրկնակի հետազոտությունները.

արդյունաբերական սարքավորումների սանիտարական մաքրումը:

3.2. Արտադրության փոքրացված (մոդելային) մասշտաբը

19. Լայնամասշտաբ արտադրության՝ լաբորատոր պայմաններում փոքրացված մասշտաբով մոդելավորման սկզբունքը, որն օգտագործվում է վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) վերացման մասով վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացման համար, կիրառելի է նաեւ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների նկատմամբ:

20. Արտադրողները պետք է ներկայացնեն պատրաստի արտադրանքի ելքի, արյան պատրաստուկի կամ միջանկյալ արտադրանքի որակի եւ բաղադրության մասով տվյալները, որոնք ստացվել են փոքրացված մասշտաբում, համադրելի են իրական արտադրական գործընթացի հետ:

3.3. Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ավելացվող տրանսմիսիվ ազդակի ընտրությունը

21. Վարակող մասնիկների առավելագույն քանակը, սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակը փորձարարական պայմաններում կենդանիների օրգանիզմ ընկնելու ժամանակ, հայտնաբերվում է կենդանիների կեսի մոտ հարուցչի առկայությամբ արյան մեջ, իսկ կենդանիների մյուս խմբում՝ լեյկոցիտար թաղանթում: Պլազմայում վարակիչ մասնիկների պարունակությունը 10 000 անգամ ավելի ցածր է, քան հայտնաբերվում է կենդանիների ուղեղի թաղանթում, որը դրան որոշում է վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացման համար որպես առավել պիտանի նյութ: Փորձարարական հետազոտությունների համար ավելացվող նյութում տրանսմիսիվ ազդակների առավելագույն պարունակությունը չպետք է գերազանցի ընդհանուր ծավալի 10%-ը:

22. Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ավելացվող տրանսմիսիվ ազդակի ընտրության վրա հիմնական ազդող գործոնները, որոնց վրա պետք է ուշադրություն դարձնել, հետեւյալն են՝

ավելացվող նյութում սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակը եւ այն կենդանու տեսակը, որից դա ստացվել է.

ավելացվող նյութում սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները:

Կենդանու տեսակը եւ ավելացվող նյութում սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրասմիսիվ ազդակը

23. Ավելացվող նյութում սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրասմիսիվ ազդակի ընտրությունը պայմանավորված է հետեւյալ գործոններով՝

ստացման աղբյուր.

քանակական գնահատման մեթոդի առկայություն.

մարդու արյան պլազմայում առկա հնարավոր հարուցչի հետ վարակիչ հատկությունների նմանություն:

Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդությամբ հիվանդներից նյութի ստացումը սահմանափակ է ըստ էթիկական ու այլ պատճառների, եւ դրա օգտագործումը պարտադիր չէ: Խոշոր եղջերավոր անասունների ուղեղի հյուսվածքի օգտագործումը սահմանափակ է՝ պատշաճ որակի նյութ ստանալու բարդությամբ եւ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների քանակական պարունակության գնահատման բարդությամբ պայմանավորված:

24. Արտադրական գործընթացի ընթացքում ոչ միայն ավելացվող տրանսմիսիվ ազդակների, այլ նաեւ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդության հարուցչի հեռացումը հաստատելու համար նպատակահարմար է օգտագործել սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների լաբորատոր շտամներ (օրինակ՝ սկրեպի, Կրեյտցֆելդ-Յակոբի ժառանգական հիվանդության, խոշոր եղջերավոր անասունների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի կամ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի վարիանտային հիվանդության շտամները):

25. Քանի որ շտամների ախտածին հատկությունները եւ բնութագրերը տարբերվում են, հետազոտությունների համար անհրաժեշտ է օգտագործել մի քանի շտամ: Նշված լաբորատոր շտամների ցուցանշման մեթոդները հասանելի են: Անհրաժեշտ է ներկայացնել օգտագործվող լաբորատոր շտամների ընտրության հիմնավորումը:

Ավելացվող նյութում սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները

26. Ավելացվող նյութում սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակի ֆիզիկաքիմիական հատկություններն ամբողջությամբ ուսումնասիրված չեն՝ չնայած այն բանին, որ դրանց վարակունակությունն ապացուցված է կենդանիների վրա արված փորձարարական հետազոտություններում: Կենդանիների գլխուղեղի հյուսվածքը ճանաչվել է սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների կուտակման ընդունելի աղբյուր:

27. Ներկայումս, որպես հիմնական, դիտարկվում են գերմանամկան գլխուղեղի հոմոգենատից ստացվող չորս տեսակի նյութ՝

ա) գլխուղեղի չմաքրված հոմոգենատ: Համաձայն հրապարակված գիտական տվյալների՝ գլխուղեղի չմաքրված հոմոգենատները պարունակում են տրանսմիսիվ ազդակների ամենաբարձր կոնցենտրացիան: Նշված նյութի հոմոգենությունը եւ ստացման հասանելիությունը նպաստում է դրա՝ վալիդացիոն հետազոտությունների համար ընտրությանը: Նյութի մեջ տարբեր չափերի տրանսմիսիվ ազդակների առկայությունը թույլ է տալիս օգտագործել դրանց հեռացման ֆիզիկական մեթոդները.

բ) գլխուղեղի հյուսվածքի միկրոսոմալ թորամաս: Միկրոսոմալ թորամասերը ստանում են գլխուղեղի հյուսվածքի հոմոգենատների կենտրոնախուսման միջոցով՝ առանձնացնելով եւ հեռացնելով խոշոր չափերի ազդակները: Մնացած միկրոսոմալ թորամասերը պարունակում են տրանսմիսիվ ազդակներ՝ բջջային թաղանթների վրա: Դրանց՝ հիվանդություն առաջացնելու ունակությունները ավելի ցածր են, քան գլխուղեղի չմաքրված հոմոգենատների մոտ, սակայն բավական են վալիդացիոն հետազոտություններում ներառելու համար.

գ) թաղանթի կավեոլանման դոմեններ (CLD): Նյութն ստանում են գլխուղեղի հյուսվածքների լիզիրացված հոմոգենատների ուլտրակենտրոնախուսմամբ.

դ) PrPSc մաքրված սպիտակուց: PrPSc մաքրված սպիտակուցն ստանում են գլխուղեղի հոմոգենատների հաջորդական լուծամզմամբ՝ հետագայում աղով նստեցնելով եւ ուլտրակենտրոնախուսմամբ: Գլխուղեղի հյուսվածքի չմաքրված հոմոգենատը, միկրոսոմալ թորամասը եւ թաղանթի կավեոլանման դոմենները (CLD) կարող են օգտագործվել նստեցման փուլի վալիդացիոն հետազոտությունների համար:

3.4. Քանակական անալիզի մեթոդների ընտրությունը

28. Տրանսմիսիվ ազդակների՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հիվանդության զարգացում առաջացնելու ունակության գնահատումը ներկայումս նմանօրինակ հետազոտությունների «ոսկե ստանդարտ» է համարվում: Հյուսվածքի կամ հեղուկի մեջ տրանսմիսիվ ազդակի առկայությունը հաստատվում է ինկուբացիոն ժամանակահատվածը վերջանալուն պես լաբորատոր կենդանու մոտ նյարդաբանական հիվանդության զարգացմամբ, ինչպես նաեւ մինչեւ վերջնական կետը տիտրելու մեթոդով:

29. Ինկուբացիոն ժամանակահատվածի տեւողությունն օգտագործվում է նաեւ հետազոտվող նյութի վարակունակությունը գնահատելու համար՝ մինչեւ վերջին կետը տիտրման մեթոդով վարակայնությունը որոշելով: Հիվանդության փոխանցման տեսակային եւ շտամային տարբերությունների առկայությունը սահմանափակում է վարակման համար նյութերի օգտագործումը:

Օրինակ, մարդու Կրեյտցֆելդ-Յակոբի սպորադիկ հիվանդության տրանսմիսիվ ազդակներ պարունակող նյութերը հազվադեպ են օգտագործում վայրի մկների վարակման համար, ընդ որում, դրանք հարմար են տրանսգենային մկների համար: Նշված փաստն անհրաժեշտ է հաշվի առնել ավելացվող տրանսմիսիվ ազդակի ընտրության ժամանակ:

30. Անալիզի կենսաբանական մեթոդները վերարտադրման ժամանակ երկարատեւ են, ինչը կապված է ինկուբացիոն ժամանակահատվածի երկարատեւության եւ վարակված կենդանիների (օրինակ՝ 263К տեսակի գերմանամկները)՝ 6-9 ամիսը լրանալուն պես եւ մինչեւ 15-18 ամիսը ոչ տրանսգենային մկների դիտարկումների ու կլինիկական մշտադիտարկման վերաբերյալ արդյունքների ստացման հնարավորության հետ:

31. Կենսաբանական մեթոդները պետք է վերարտադրվեն կենդանիների համար հատուկ սարքավորված տարածքներում՝ պահպանելով պաթոգենության համապատասխան խմբի միկրոօրգանիզմներով աշխատանքների կանոնները:

32. Ներկայումս տրանսմիսիվ ազդակների առկայության եւ դրանց քանակական պարունակության գնահատման համար *in vitro* ստանդարտ թեստ չկա: Մի քանի բջջային գիծ (N2a, GT1) անկայուն են եւ կարող են վարակվել մկներին ադապտացված՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի առանձին լաբորատոր շտամներով, ընդ որում՝ РrР գենով տրանսֆիկացված որոշ շտամներ կարող են կրկնել սկրեպի առանձին շտամները:

33. PrPSc սպիտակուցի հայտնաբերման մեթոդը սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների քանակական որոշման մեթոդ է: Փորձարարական կերպով սահմանվել է, որ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակները կազմված են PrPSc կոնֆորմացիոն մատրիցով սպիտակուցից, որոնց ֆիզիկաքիմիական հատկությունները մինչեւ այժմ սահմանված չեն: Ախտածին կոնֆորմացիա ունեցող սպիտակուցը (PrPSc) հարաբերականորեն կայուն է К պրոտեինազի (կարող է կոնֆորմացվել PrPres պրոտեազ-կայուն սպիտակուցի) եւ տարբեր կոնցենտրացիաներով այնպիսի դենատուրացնող ազդակների նկատմամբ, ինպիսին է գուանիդինի հիդրոքլորիդը:

3.5. Արտադրության փուլերի ընտրությունը

34. Հաշվի առնելով սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների՝ վիրուսների ինակտիվացման ավանդական մեթոդների (օրինակ՝ ջերմային մշակումը) նկատմամբ կայունությունը՝ հետազոտության համար անհրաժեշտ է ընտրել արտադրության այնպիսի փուլեր, որոնց ընթացքում կարելի է ակնկալել տրանսմիսիվ ազդակների մասնակի հեռացում կամ բաժանում: Վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացման համար լուծիչ-դետերգենտով մշակման եւ ջերմային մշակման փուլերը չեն ընտրվում:

35. Արտադրական գործընթացի այնպիսի փուլերը, ինչպիսիք են էթանոլով չափազատումը, նստեցումը, քրոմատագրումը եւ ֆիլտրումը, ըստ տարբեր հետազոտողների տվյալների, ցույց են տվել սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների հեռացման գործում զգալի արդյունավետություն:

36. Արտադրողները պետք է քննադատորեն գնահատեն արտադրական գործընթացները՝ սույն գլխի դրույթներին համապատասխան:

3.6. Տվյալների մեկնաբանումը եւ հետազոտությունների անցկացման մասով սահմանափակումները

37. Արտադրության գործընթացի՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակները հեռացնելու ունակության գնահատման վերաբերյալ վալիդացիոն հետազոտություններն ունեն հետեւյալ սահմանափակումները՝

ա) լայնամասշտաբ արտադրության մոդելավորման գործընթացը կարող է լինել անկատար: Ֆիզիկական բաժանման վրա հիմնված տեխնոլոգիական փուլերը վալիդացիոն հետազոտություններ անցկացնելիս դժվար է մոդելավորել լաբորատոր մաշտաբում: Դա հատկապես վերաբերում է էթանոլով չափազատման փուլին, որը էական դեր ունի սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների հեռացման գործում.

բ) սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների հեռացման գործում ընդհանուր ներդրումն անհրաժեշտ է գումարային կերպով գնահատել արտադրության գործընթացի երկուսից ոչ պակաս արդյունավետ փուլերի համար, սակայն այդ մոտեցումը կիրառելի չէ տարբեր ավելացվող ազդակների օգտագործման դեպքում.

գ) նախնական մշակումը կարող է ազդել ավելացվող ազդակից մաքրման աստիճանի վրա: Օրինակ, եթե հետազոտովող նյութը մշակվել է դետերգենտով, այն կարող է անցնել հաջորդ փուլ՝ ինչպիսին է ֆիլտրումը, ավելի հեշտությամբ, քան չմշակվածը.

դ) ավելացվող ազդակների քանակական որոշման մեթոդները երկարատեւ, աշխատատար եւ անկատար են.

ե) սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակով եւ այն կենդանու տեսակով, որից դա ստացվել է, որոշվում են քանակական որոշման մեթոդի ընտրությունը: Չնայած հեռացման փուլերի վրա սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակով ավելացվող նյութի առաջացման զգալի ազդեցության ապացույցների բացակայությանը՝ հավանականություն կա, որ դրա հեռացման աստիճանը պայմանավորված է ավելացվող նյութի առաջացմամբ.

զ) սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ավելացվող տրանսմիսիվ ազդակի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները կարող են ազդել հեռացման գործընթացի վրա: Ներկայումս սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների ֆիզիկաքիմաիական հատկությունները չեն որոշվել: Կան ապացույցներ, որ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի թաղանթով կապված տրանսմիսիվ ազդակով ավելացվող տարբեր նյութեր միանման ձեւով են հեռացվել նստեցման բոլոր ուսումնասիրված փուլերում: Ի տարբերություն դրա՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի թաղանթով չկապված տրանսմիսիվ ազդակով ավելացվող նյութերը հեռանցելն ստացվել է միայն նստեցման որոշակի փուլերում.

է) փորձարարական կենդանու արյան մեջ տրանսմիսիվ ազդակների պարունակությունը կարող է լինել ցածր, իսկ ավելացվող նյութի մեջ՝ առավելագույնս բարձր: Կա ենթադրություն, որ ավելացվող նյութի հեռացումը տրանսմիսիվ ազդակի ցածր կոնցենտրացիաների դեպքում պակաս արդյունավետ է անցնում, քան բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում.

ը) վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) հեռացման գործընթացների գնահատումն իր մեջ ներառում է գործընթացի ռոբաստության գնահատում (օրինակ՝ արտադրական գործընթացի պարամետրերի փոփոխությունների ազդեցության ուսումնասիրումը): Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակներով նմանօրինակ հետազոտությունների անցկացման բարդությունը կապված է կրկնակի հետազոտությունների անցկացման հնարավորության բացակայությամբ:

38. Դրանով պայմանավորված՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակի հեռացումը գնահատելու հավաստիությունն արտադրական գործընթացի որեւէ փուլում ավելի ցածր է, քան մոդելային վիրուսի հեռացման հնարավորությունն ուսումնասիրելիս:

3.7. Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակներից մաքրման աստիճանի կրկնակի գնահատումը

39. Արտադրական գործընթացում զգալի փոփոխություններ կատարելու դեպքում հնարավոր է, որ կպահանջվի սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակներից մաքրման աստիճանի կրկնակի գնահատման վերաբերյալ կրկնակի վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացում: Ընդ որում, թույլատրվում է օգտագործել տրանսմիսիվ ազդակների քանակական մեթոդների *in vitro* հետազոտությունների շրջանում նոր գիտական մշակումների օգտագործումը, որոնք տարբերվում են սույն գլխում բերված մեթոդներից:

3.8. Սարքավորումների սանիտարական մշակումը

40. Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչ պարունակող նմուշները երկար ժամանակ շրջակա միջավայրում պահպանում են պաթոգենությունը՝ հարուցչի վարակայնության՝ դժվար տրվող ինակտիվացմամբ պայմանավորված: Պրիոնների ինակտիվացման համար ապաակտիվացման ավանդական մեթոդների մեծամասնության օգտագործումը (օրինակ՝ ալկիլացնող ազդակների եւ դետերգենտների օգտագործումը) բավականաչափ արդյունավետ չի:

41. Ապաակտիվացման միայն առանձին ավանդական մեթոդներ են համարվում բավականաչափ արդյունավետ (օրինակ՝ 2% կոնցենտրացիայով սպիտակեցնող նյութի լուծույթում կամ նատրիումի հիդրօքսիդի (NaOH) 1-2 Н լուծույթում 60 րոպեի ընթացքում թրջելը, 134 - 138° С ջերմաստիճանի պայմաններում ավտոկլավացումը՝ ճնշումը պահելու որոշակի ռեժիմի եւ էքսպոզիցիայի ժամանակի դեպքում):

42. Առանձին պրոցեդուրաներ, որոնք ճանաչվել են չափանմուշային մեթոդներ կամ առաջարկվում են ԱՀԿ-ի կողմից, կիրառվում են բժշկական արտադրատեսակների կամ արտադրության թափոնների մշակման համար: Կենսաբանական դեղապատրաստուկների արտադրության համար այդ պրոցեդուրաների կիրառումը ունի մի շարք սահմանափակումներ: Մեթոդների մեծ մասը բավականին կոշտ է՝ըստ իր ազդեցության ու կարող է քայքայել կենսաբանական դեղապատրաստուկների մեծ մասը, առաջացնել արտադրական սարքավորումների քայքայում կամ կարող է ունենալ ոչ բավարար արդյունավետություն այլ վարակիչ ազդակների նկատմամբ (օրինակ՝ NaOH լուծիչը սպորների նկատմամբ համարվում է ոչ արդյունավետ): Մշակման որոշ մեթոդների օգտագործումը (օրինակ՝ ալկալիական մաքրիչները, պրոտեազները եւ այլն) գտնվում են մաքրման եւ ապաակտիվացման համար դրանց օգտագործման պիտանիության փորձարարական գնահատման փուլում:

43. Ինակտիվացման նկատմամբ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչների կայունության եւ չժանգոտող պողպատին ու այլ նյութերի՝ ամրանալու ունակությամբ պայմանավորված՝ անհրաժեշտ է գնահատել սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչների ինակտիվացման կամ հեռացման գործընթացներում սանիտարական մշակման եւ մաքրման եւ պրոցեդուրաների ներդրումը: Անհրաժեշտ է գնահատել քրոմատագրման աշտարակների սանիտարական մաքրման եւ ռեգեներացման պրոցեդուրաների ազդեցությունը՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչների վարակայնությունը նվազեցնելու վրա: Չափազատման գործընթացների մեծամասնությունն ավարտվում է խորքային ֆիլտրմամբ եւ օգտագործված ֆիլտրի հեռացմամբ: Այն դեպքում, երբ նշված փուլը ճանաչվել է արդյունավետ, դեղապատրաստուկի՝ սարքավորումների հետ կապված ցանկացած այլ վարակիչ աղբյուրներից կոնտամինացման ռիսկը նույնպես նվազում է:

44. Մետաղական մակերեւույթներին ամրացված՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների ինատկիվացումն ուսումնասիրելու կամ հեռացնելու համար մոդելի ստեղծումը դժվար է: Ստանդարտ մոդելում պողպատյա մետաղալարն ընկղմում են սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակ պարունակող նմուշի մեջ եւ իմպլանտավորում են զգայուն կենդանու ուղեղի մեջ, որի մոտ հետագայում զարգանում է հիվանդությունը:

45. Նշված մոդելի վրա վարակայնությունը նվազեցնելու համար սանիտարական մշակման ազդեցության ուսումնասիրումը հնարավոր է պողպատյա մետաղալարը տրանսմիսիվ ազդակի տարբեր նոսրացումներով նմուշներում սարքավորումները նախքան մշակելը եւ դրանից հետո ընկղմելու դեպքում:

46. Չնայած այն բանի, որ ախտահանման համար փորձարարական լուծույթները (ինչպիսին NaOH լուծույթն է) օգտագործվում են արտադրական սարքավորումների մաքրման այլ եղանակների համար, պրիոններով բաղարկված (կոնտամինացված) բժշկական սարքավորումների ախտահանման նոր մեթոդների ժամանակ հրապարակված տվյալների ուղիղ փոխանցմամբ մեթոդն արդյունաբերական դեղագործական արտադրության սարքավորումների նկատմամբ առանց լրացուցիչ հետազոտությունների կիրառելի չէ:

47. Սահմանվել է, որ NaOH 0,1 М լուծույթով մշակումը PrPSc սպիտակուցը վերածում է պրոտեազ-զգայուն ձեւի՝ ինչպես լուծույթի մեջ, այնպես էլ մետաղական մակերույթի վրա: Ներկայացված տվյալներն անհրաժեշտ է հաստատել հարուցչի վարակայնության գնահատման մասով հետազոտություններում:

48. Ելնելով սույն գլխի 40-47-րդ կետերի դրույթներից՝ պլազմայի վերամշակման համար օգտագործվող արդյունաբերական սարքավորումների սանիտարական մշակման մասով ներկայումս չկան միասնական հուսալի ցուցումներ:

49. Արյան պատրաստուկների բոլոր արտադրողները պետք է քննադատորեն վերլուծեն արտադրական գործընթացները՝ սույն գլխի դրույթներին համապատասխան: Սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի տրանսմիսիվ ազդակների հեռացման հետ կապված միջոցների ընտրությունն անհրաժեշտ է իրականացնել անմիջապես կոնկրետ արտադրական գործընթացի ու վատագույն հնարավոր պայմանները մոդելավորելու համար:

Գլուխ 25. Թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունագենության գնահատման վերաբերյալ ցուցումները

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Որպես թերապեւտիկ դեղապատրաստուկներ օգտագործվող սպիտակուցների քանակն անշեղորեն աճում է։

Սույն գլխի նպատակներով օգտագործվում է հասկացություն, որն ունի հետեւյալ իմաստը՝

**թերապեւտիկ սպիտակուց՝** էքսպրեսիայի ռեկոմբինանտ կամ ոչ ռեկոմբինանտ համակարգերի օգտագործմամբ ստացված սպիտակուցները, պոլիպեպտիդները եւ դրանց ածանցյալները։

2. Ընդհանուր առմամբ, անցանկալի ռեակցիաների (կողմնակի ազդեցությունների) մեծ մասը թերապեւտիկ սպիտակուցներ կիրառելիս կապված է թերապեւտիկ սպիտակուցների դեղաբանական ազդեցությունների հետ։ Բացառություններից մեկը թերապեւտիկ սպիտակուցների՝ անցանկալի իմունային արձագանքի առաջացմանը նպաստելն է։ Իմունագենության ռիսկը փոփոխակվում է առանձին պատրաստուկների եւ դեղապատրաստուկների խմբերի միջեւ՝ մի կողմից, եւ առանձին բուժառուների ու բուժառուների խմբերի միջեւ՝ մյուս կողմից։ Սույն գլխում բերվում է դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի 2-րդ մոդուլի ամփոփագրում քննարկման ենթակա՝ իմունագենության վերաբերյալ հարցերի ցանկը։ Տվյալ ամփոփագիրն արտացոլում է իմունագենության վերաբերյալ ռիսկի գնահատման առնչությամբ մոտեցման հիմնավորվածությունը, հաստատում է, որ իմունագենության հետազոտությունների ծավալը եւ տեսակը՝ մինչեւ դեղապատրաստուկի գրանցումը եւ ռիսկերի կառավարման պլանում ներառված հետգրանցումային հետազոտությունների ծրագիրը, կազմվել է՝ հաշվի առնելով իմունագենության ռիսկը եւ դրա հնարավոր ու դիտարկվող կլինիկական հետեւանքների լրջությունը։

3. Կարգավորող տեսանկյունից կենդանիների վրա հետազոտությունների արդյունքների կանխատեսումային նշանակությունը՝ կենսաբանական դեղապատրաստուկի իմունագենությունը գնահատելու համար, մարդու եւ կենդանու իմունային համակարգի միջեւ տարբերության եւ կենդանու մոտ մարդու սպիտակուցի նկատմամբ իմունային պատասխանի անխուսափելի առաջացման հետ կապված՝ մարդու համար ցածր է։ Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային պատասխանն ուսումնասիրելու համար համապատասխան սկրինինգային եւ հաստատող մեթոդների մշակումն առանցքային հանգամանք է իմունագենության գնահատման մեջ։ Հայտատուները պետք է ցուցադրեն, որ հակամարմինների որոշման մեթոդները կլինիկական հետեւանքներով՝ հայտնաբերված ինդուկցված հակամարմինների համահարաբերակցությունների ապացուցման համար կիրառելի են։

4. Իմունագենության հետազոտման նպատակը թերապեւտիկ սպիտակուցի եւ կլինիկական հետեւանքների վրա դրա ազդեցության նկատմամբ իմունային պատասխանի հայտնաբերումն է։ Այսպիսով, իմունագենության գնահատումը պետք է հիմնվի իմունաբանական, դեղակինետիկ, դեղադինամիկ ցուցանիշների, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկի կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության տվյալների համալիր վերլուծության վրա։ Իմունագենության վերաբերյալ հարցերը պետք է արտացոլվեն ռիսկերի կառավարման պլանում։

5. Իմունագենության ուսումնասիրության ընդհանուր մոտեցումներ ներառող՝ սույն գլխի դրույթներն անհրաժեշտ է հարմարեցնել կոնկրետ տեսակի կենսաբանական դեղապատրաստուկի դեղագործական մշակման ծրագրին։ Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների 26-րդ կետին համապատասխան, այդպիսի հարմարեցման համար հայտատուն գիտական խորհրդատվություն ստանալու համար իրավունք ունի դիմելու անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ (փորձագիտական կազմակերպություններ)։

6. Թերապեւտիկ սպիտակուցները ճանաչվում են մարդու իմունային համակարգի կողմից։ Ճանաչելուց անմիջապես հետո հաճախակի դրանց նկատմամբ իմունային արձագանք է ձեւավորվում։ Այդ հնարավոր վտանգավոր իմունային արձագանքը համալիր է եւ, դեղապատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինների գոյացումից բացի, ներառում է Т-բջիջների ակտիվացումը եւ իմունիտետի բնածին համակարգի արձագանքը։

7. Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային արձագանքի հետեւանքները տատանվում են առանց որեւէ կլինիկապես նշանակալի երեւույթների հակամարմինների կարճաժամկետ տրանզիտորային առաջացումից մինչեւ ծանր, կյանքին սպառնացող վիճակները։ Ոչ ցանկալի իմունային արձագանքի զարգացման կլինիկապես նշանակալի հնարավոր հետեւանքները ներառում են թերապեւտիկ սպիտակուցի արդյունավետության նվազումը, ծանր սուր իմունային ռեակցիաները, ինչպիսիք են անաֆիլաքսիան, եւ որպես փոխարինող թերապիա կիրառվող թերապեւտիկ սպիտակուցների համար՝ էնդոգեն սպիտակուց անալոգի հետ խաչաձեւ ռեակտիվությունը։

8. Թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունագենության վրա բազում գործոններ են ազդում, որոնք բաժանվում են բուժառուով պայմանավորված գործոնների եւ հիվանդության կամ դեղապատրաստուկի հետեւանքով ի հայտ եկած գործոնների։ Բուժառուով պայմանավորված գործոնները կարող են նպաստել սուբյեկտի մոտ իմունային արձագանքի զարգացմանը, որոնց դասվում են՝ գենետիկական առանձնահատկությունները (ժառանգական նախատրամադրվածությունը), նախկինում գոյություն ունեցող իմունիտետը, իմունային կարգավիճակը՝ ներառյալ իմունամոդուլացնող դեղապատրաստուկներով բուժումը։ Բուժման հետ կապված գործոններին դասվում են դոզավորման ռեժիմը եւ դեղապատրաստուկի ներմուծման եղանակը։ Դեղապատրաստուկի հետեւանքով ի հայտ եկած գործոնները, որոնք ազդում են իմունային արձագանքի զարգացման հավանականության վրա, ներառում են դեղապատրաստուկի բնութագրերը, որոնք պայմանավորված են արտադրական գործընթացով, պատրաստուկի բաղադրությամբ եւ դրա կայունությամբ։

9. Պայմանավորված թերապեւտիկ սպիտակուց պարունակող դեղապատրաստուկների իմունագենության պոտենցիալով եւ (կամ) հիվանդության տարածվածության հաճախականությամբ՝ իմունագենության ուսումնասիրության վերաբերյալ տվյալների ծավալը՝ մինչեւ գրանցելը, կարող է սահմանափակված լինել։ Վերահսկվող կլինիկական փորձարկումները թույլ չեն տալիս ամբողջությամբ գնահատել հազվադեպ ոչ ցանկալի ռեակցիաները, ազդեցությունները կամ դանդաղ զարգացող իմունային ռեակցիաները։ Գրանցումից հետո պահանջվում է իմունագենության հետագա սիստեմատիկ գնահատում, որն անհրաժեշտ է նախատեսել ռիսկերի կառավարման պլանում։

2. Կիրառության ոլորտը

10. Սույն գլխում շարադրված ընդհանուր ցուցումները, որոնք առավելապես վերաբերում են բուժառուների մոտ զտած թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ ոչ ցանկալի իմունային արձագանքի զարգացման փաստի եւ դրա սիստեմատիկ գնահատման եղանակների հաստատման հետ կապված հարցերին։ Սույն գլխի դրույթները տարածվում են թերապեւտիկ սպիտակուցների, ինչպես նաեւ այն դեղապատրաստուկների վրա, որոնցում թերապեւտիկ սպիտակուցները բաղադրամասեր են (օրինակ՝ կոնյուգատներ են)։

11. Սույն գլխի դրույթները չեն տարածվում արյան մակարդման գործոնի պատրաստուկների, պատվաստանյութերի կամ արյան պլազմայից անջատված հետերոգեն իմունագլոբուլինների եւ մարդու իմունագլոբուլինների դեղապատրաստուկների վրա։

3. Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային արձագանքի զարգացման վրա ազդող գործոնները

3.1. Բուժառուով պայմանավորված կամ հիվանդության հետեւանքով ի հայտ եկած գործոնները

Իմունային արձագանքը փոփոխող գենետիկական գործոնները

12. Գենետիկական գործոնները կարող են ազդել թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ զարգացող իմունային արձագանքների վրա եւ կարող են արձագանքի միջանհատական փոփոխականության պատճառ լինել: Հյուսվածքահամատեղելիության գլխավոր համալիրի (ՀԳՀ) մոլեկուլների եւ Т-բջջային ընկալիչների (ռեցեպտորների) մակարդակում գենետիկ տարբերությունները կարող են ձեւափոխել (մոդիֆիկացնել) հակածնի ճանաչման գործընթացը, մինչդեռ գենետիկական առանձնահատկությունները մոդուլացնող գործոնների մակարդակում, ինչպիսիք են ցիտոկինները եւ ցիտոկինային ընկալիչները, կարող են ազդել իմունային արձագանքի տեւողության եւ ինտենսիվության վրա:

Գենետիկական գործոնները, որոնք պայմանավորված են գեների արատով

13. Այն դեպքում, երբ թերապեւտիկ սպիտակուցը կիրառվում է որպես էնդոգեն սպիտակուցի փոխարինող պատրաստուկ այն բուժառուի համար, որի մոտ հայտնաբերվել է էնդոգեն սպիտակուցի ամբողջական կամ մասնակի անբավարարություն, կամ այն բնական անալոգի մոդիֆիկացված ձեւի կրիչ է, ապա պատրաստուկի ֆիզիոլոգիական (չփոփոխված) հակածինը կարող է ընկալվել որպես նեո-հակածին եւ բուժառուի իմունային համակարգը թերապեւտիկ սպիտակուցը կճանաչի որպես օտարածին։

Տարիքի հետ կապված գործոնները

14. Մեկ տարիքային խմբում ստացված իմունագենության գնահատման վերաբերյալ տվյալները ոչ միշտ են տարածվում տարիքային մյուս խմբերի բուժառուների վրա, քանի որ թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային արձագանքը կարող է կախված լինել բուժառուի տարիքից։ Մանկաբուժական պոպուլյացիայում նկատվում է իմունային համակարգի հասունացման տարբեր մակարդակներ՝ պայմանավորված տարիքով, եւ կենսաբանական դեղապատրաստուկի նկատմամբ տարբեր իմունային ռեակցիաների զարգացում է ակնկալվում։

15. Եթե դեղապատրաստուկը նախատեսված է մանկաբուժական պոպուլյացիայում կիրառելու համար, ապա կլինիկական հետազոտություններն անցկացնում են համապատասխան տարիքային խմբի կամ խմբերի բուժառուների մասնակցությամբ։ Եթե դեղապատրաստուկը նախատեսված է տարեց մարդկանց շրջանակում կիրառելու համար, ապա անհրաժեշտ է հաշվի առնել այդ բուժառուների մոտ իմունային արձագանքի փոփոխության հավանականությունը։

Հիվանդության հետեւանքով ի հայտ եկած գործոնները

16. Բուժառուի հիվանդությունը կարող է ինքնին կարեւոր գործոն լինել անցանկալի իմունային արձագանքի զարգացման համար։ Ակտիվացված իմունային համակարգով բուժառուները (օրինակ՝ քրոնիկական վարակներով, ալերգիայով եւ աուտոիմունային բորբոքային հիվանդություններով տառապողները) կարող են ավելի հակված լինել թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային արձագանքի զարգացման։

17. Մյուս վիճակների դեպքում (օրինակ՝ անբավարար սնուցման պատճառով հյուծման, ուռուցքաբանական հիվանդության զարգացման, ՄԻԱՎ վարակի վերջին փուլերի եւ տարածվածության, օրգանային անբավարարության դեպքում) թերապեւտիկ սպիտակուցի ներարկման նկատմամբ իմունային արձագանքի զարգացումն իմունային համակարգի ֆունկցիայի խախտման պատճառով ավելի քիչ հավանական է։

18. Որոշ դեղապատրաստուկների վերաբերյալ հայտնի է, որ հումորալ իմունային արձագանքի զարգացումը կարող է տարբերվել՝ պայմանավորված կիրառման թերապեւտիկ ցուցումներով կամ հիվանդության փուլով։ Դեղապատրաստուկի նկատմամբ հումորալ արձագանքը նաեւ կարող է փոխվել բուժառուի մոտ վիրուսային վարակի զարգացման ֆոնի վրա։

Ուղեկցող թերապիա

19. Ուղեկցող թերապիան կարող է կամ նվազեցնել, կամ էլ մեծացնել թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային արձագանքի զարգացման ձեւավորման ռիսկը։ Որպես կանոն՝ թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ ռեակցիան իմունադեպրեսանտների միաժամանակյա կիրառման դեպքում նվազում է։ Թերապեւտիկ պատրաստուկի նկատմամբ իմունային արձագանքը բազմաթիվ գործոնների փոխգործակցության արդյունք է (օրինակ՝ նախորդող կամ ուղեկցող ճառագայթման (ճառագայթային թերապիայի) կամ պատրաստուկի էքսպոզիցիայի մակարդակի), ուստի՝ իմունամոդուլացնող դեղապատրաստուկների միաժամանակյա կիրառման հնարավոր ազդեցության մասին եզրահանգումները միանշանակ չեն։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել նախորդ բուժումը, որը կարող է ազդել իմունային ռեակցիաների եւ իմունային համակարգի վրա։ Եթե նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասով դեղապատրաստուկի կլինիկական հետազոտությունները կատարվել են իմունադեպրեսանտների հետ համակցությամբ, ապա մոնոթերապիայի ձեւով սպիտակուցային պատրաստուկի կիրառման ցուցումները հաստատելիս պետք է ներկայացվեն համապատասխան կլինիկական տվյալներ պատրաստուկի իմունագենության պրոֆիլի մասին՝ իմունադեպրեսանտներով բուժման բացակայության պայմաններում դրա նշանակման դեպքում։

Բուժման հետ կապված գործոնները

20. Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային արձագանքի զարգացման վրա կարող են ազդել դոզավորման ռեժիմը, դեղապատրաստուկի դեղաչափը եւ ներմուծման եղանակը։ Ներերակային ներարկվող դեղապատրաստուկները կարող են լինել ավելի քիչ իմունագեն, քան ենթամաշկային կամ միջմկանային ներարկվող դեղապատրաստուկները։ Ինհալացիոն, ներմաշկային, ինչպես նաեւ ներակնային ներմուծումը կարող է նաեւ ուժեղացնել թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ զարգացող իմունային ռեակցիաները։

21. Կարճաժամկետ բուժման ժամանակ ոչ ցանկալի իմունային արձագանքի զարգացման հավանականությունն ավելի ցածր է, քան երկարաժամկետ բուժման ժամանակ։ Դեղապատրաստուկի կրկնակի նշանակումը երկարատեւ դադարից հետ կարող է կապված լինել ուժեղացված իմունային արձագանքի հետ։

Նախկինում գոյություն ունեցող հակամարմինները

22. Նախկինում գոյություն ունեցող հակամարմիններն էնդոգեն հակամարմիններ են, որոնք յուրաբնույթ խաչաձեւ հակազդող են, որոնք ուղղված են սպիտակուցների էպիտոպներին կամ գլիկաններին, որոնք կարող են փոխգործակցել թերապեւտիկ սպիտակուցների էպիտոպների հետ։ Նախկինում գոյություն ունեցող հակամարմինները կարող են ձեւավորվել համանման կամ հարակից սպիտակուցների հիմքով դեղապատրաստուկներով բուժման արդյունքում, բայց եւ կարող են հայտնաբերվել նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մոտ։ Այդպիսի հակամարմինների հստակ ծագումը մեծ մասամբ հայտնի չէ։

3.2. Դեղապատրաստուկի հետ կապված գործոնները

23. Թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունագենության վրա ազդող կարեւոր գործոնները ներառում են՝

ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի (էնդոգեն սպիտակուցներ, հետտրանսլյացիոն ձեւափոխումներ) ծագումը (օրինակ՝ օտարածին կամ մարդկային) եւ բնույթը.

թերապեւտիկ սպիտակուցի զգալի ձեւափոխումները (օրինակ՝ պեգիլացում եւ միաձուլման սպիտակուցներ (fusion proteins)).

արգասիքի հետ կապված հարակից խառնուկները (օրինակ՝ քայքայման արգասիքներ, հարակից միացություններ, ագրեգատներ).

արտադրական գործընթացի հետ կապված խառնուկները (սպիտակուցներ, լիպիդներ կամ ընդունող բջիջների ԴՆԹ, մանրէային կոնտամինանտներ).

բաղադրությունը (օժանդակ նյութեր) եւ դեղապատրաստուկի եւ (կամ) օժանդակ նյութերի փոխազդեցությունը առաջնային փաթեթվածքի նյութի (օրինակ՝ խտափաթեթներ, խցաններ) հետ։

Սպիտակուցի կառուցվածքը եւ հետտրանսլյացիոն ձեւափոխումները

24. Էնդոգեն սպիտակուցների նկատմամբ իմունաբանական դիմակայունությունը փոփոխական է (որպես կանոն, դիմակայունությունն ավելի թույլ է պարունակության ցածր մակարդակով սպիտակուցների (ցածր դոզայով դիմակայունություն) նկատմամբ, քան մեծ պարունակությամբ սպիտակուցների նկատմամբ)։ Օրինակ, ցիտոկինների եւ աճի գործոնների մակարդակները ցածր են, այդ պատճառով ցիտոկինների եւ աճի գործոնների նկատմամբ աուտոհակամարմինների հայտնաբերումը առողջ մարդկանց մոտ հազվադեպ երեւույթ չէ։

25. Թերապեւտիկ սպիտակուցները մարդու էնդոգեն սպիտակուցների անալոգներ են եւ կարող են իմունային արձագանքի զարգացում առաջացնել ամինաթթվային հաջորդականության մեջ փոփոխությունների կամ էնդոգեն սպիտակուցի համեմատ սպիտակուցի կառուցվածքում փոփոխությունների պատճառով, ինչը հետտրանսլյացիոն ձեւափոխումների կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի արտադրական գործընթացի ցանկացած փուլում դրա պահպանման կամ կիրառման ժամանակ այլ փոփոխությունների արդյունք է։

26. Т-բջջային էպիտոպները գծային կարճ պեպտիդներ են, որոնցում ձեւափոխման հաշվին կարող են ամինաթթվային հաջորդականությունում էնդոգեն եւ թերապեւտիկ սպիտակուցի միջեւ տարբերություններ առաջանալ։ Համապատասխանաբար, հնարավոր Т-բջջային էպիտոպների նույնականացման հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել սպիտակուցների կամ պեպտիդների հիման վրա դեղապատրաստուկ մշակելու նպատակով նոր սպիտակուցների կամ պեպտիդների ընտրության համար։

27. Գլիկոզիլացման առանձնահատկությունները կարող են ազդել սպիտակուցի՝ ինչպես ֆիզիկաքիմիական, այնպես էլ կենսաբանական հատկությունների վրա։ Օլիգոսախարիդային խմբերի առկայությունը կամ բացակայությունը, ինչպես նաեւ ածխաջրածնային ֆրագմենտների կառուցվածքը թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունագենության վրա ինչպես ուղիղ, այնպես էլ կողմնակի ազդեցություն է ունենում։ Գլիկաններն ինքնին կարող են իմունային արձագանք ինդուկցել (օրինակ՝ ոչ մարդկային ծագման գլիկանները), կամ դրանց առկայությունը կարող է ազդել սպիտակուցի կոնֆորմացիայի վրա այնպես, որ սպիտակուցը դառնում է իմունագեն։

28. Քիմիապես ձեւափոխված սպիտակուցները նոր ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր են, որոնք ունակ են իմունային արձագանք նախաձեռնել։ Հայտնաբերվել են ինդուկցված յուրաբնույթ հակամարմիններ, որոնք ուղղված են պեգիլացված սպիտակուցների պոլիէթիլենգլիկոլային (ՊԷԳ) մասի դեմ՝ ներառյալ պեգիլացված սպիտակուցների պոլիէթիլենգլիկոլային մասի դեմ նախորդ հակամարմինները։ Պեգիլացումը եւ գլիկոլիզացումը մյուս կողմից նաեւ կարող են թերապեւտիկ սպիտակուցի իմունագենությունն իջեցնել իմունագեն էպիտոպների էկրանացման եղանակով, պահպանելով ընդ որում՝ սպիտակուցի նատիվ կոնֆորմացիան։

29. Ոչ անալոգային թերապեւտիկ սպիտակուցները, ինչպիսիք են միաձուլված սպիտակուցները (միաձուլման սպիտակուցները (fusion proteins)), օտարածին պեպտիդային հաջորդականությունների պատճառով կարող են նեո-էպիտոպներ պարունակել (օրինակ՝ լինկերներում (միաձուլման հատվածներում))։ Օտարածին եւ սեփական սպիտակուցից բաղկացած միաձուլման սպիտակուցները՝ ինչպես քիմերային սպիտակուցները, հատուկ ուշադրություն եւ զգուշավորություն են պահանջում սեփական սպիտակուցի նկատմամբ իմունային արձագանքի ձեւավորման հրահրման ընդունակ օտարածին ֆրագմենտի հնարավոր առկայության պատճառով (էպիտոպի տարածում (epitope-spreading))։ Նման դեպքերում անցկացվում է միաձուլման սպիտակուցի հակածին բաղադրիչի նույնականացում, ինչն իմունագենության ռիսկի գնահատման առումով կարեւոր է։

Բաղադրությունը եւ փաթեթվածքը

30. Օժանդակ նյութերի բաղադրությունը, բացի բուժառուի համար անվտանգությունից, ընտրվում է թերապեւտիկ սպիտակուցի նատիվ կոնֆորմացիան լավագույնս պահպանելու նպատակով։ Օպտիմալ եւ կայուն բաղադրության ընտրությունը կախված է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի (ազդող նյութի), ինքնին օժանդակ նյութերի ու դրանց՝ միմյանց հետ համակցությամբ եւ առաջնային փաթեթվածքի նյութի հետ փոխազդեցության (օրինակ՝ ալկալահանում եւ խտափաթեթներից ու խցանափակման նյութերից խառնուկներ՝ դրանց ստացման արտադրական գործընթացով պայմանավորված, վոլֆրամ) ֆիզիկական եւ քիմիական բնույթի ընկալումից։ Օժանդակ նյութերի եւ առաջնային փաթեթվածքի նյութերի բաղադրությունն ու ծագումը կարող են ազդել թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունագենության վրա։ Այդ գործոնն անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղապատրաստուկի՝ դրա առաջնային փաթեթավորման փուլում, արտադրման գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս։

31. Դեղապատրաստուկի կլինիկական կիրառման պայմանները (օրինակ՝ ինֆուզիոն լուծույթներում նոսրացումը եւ զանազան նյութերից արտադրված ինֆուզիոն սարքավորումների օգտագործումը) կարող են ազդել պատրաստուկի որակի վրա եւ պատրաստուկի իմունագենության դրսեւորմանը նպաստող բացասական ազդեցություն գործել։

Ադուկտների ագրեգացումը եւ ձեւավորումը

32. Թերապեւտիկ սպիտակուցի բնափոխումը եւ ագրեգացումը ենթադրաբար կարող է իմունային արձագանք առաջացնել։ Սպիտակուցների ադուկտների ագրեգացումը եւ ձեւավորումը կարող են հանգեցնել նոր էպիտոպների մերկացման (առաջացման) կամ բազմարժեքային էպիտոպների ձեւավորման, որոնք կարող են խթանել իմունային համակարգը։ Բացի այդ՝ ագրեգացումը կարող է ուժեղացնել սպիտակուցի նկատմամբ յուրաբնույթ իմունային արձագանքը եւ առաջացել ինդուկցված հակամարմինների ձեւավորում։ Մաքրման գործընթացը, բաղադրությունը եւ պահպանման պայմանները, ի թիվս այլ գործոնների, կարող են հանգեցնել ագրեգատների կամ ադուկտների ձեւավորմանը։ In vivo նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ ագրեգատների (տեսանելի կամ անտեսանելի մասնիկների ձեւով առկա) հեռացումը նպաստում է իմունագենության իջեցման։

33. Ավելի բարձր իմունագենության զանգվածով ագրեգատներն ավելի հակված են իմունային արձագանքի ինդուկցման, քան ավելի ցածր մոլեկուլային զանգվածով ագրեգատները։ Բացի այդ՝ կրկնվող կարգավորված էպիտոպները (բազմարժեքային էպիտոպները), որոնք հաճախ ձեւավորվում են սպիտակուցային ագրեգատների ձեւավորման ժամանակ (օրինակ՝ վիրուսանման մասնիկները), կարող են ուղղակիորեն ակտիվացնել B-բջիջները։ B-բջիջների ընկալիչների լայնածավալ խաչաձեւ կապումն ավելի բարձր կարգի կառուցվածքներով կարող է ակտիվացնել B-բջիջները եւ խթանել հակամարմինների արտադրումը ոչ միայն սպիտակուցի ագրեգացված ձեւի, այլեւ սպիտակուցի մոնոմերային ձեւի:

Խառնուկները

34. Առանձնացնում են մի շարք հավանական խառնուկներ, որոնք առկա են թերապեւտիկ սպիտակուցների ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի մեջ, որոնք հավանականորեն կարող են հանդես գալ որպես ադյուվանտներ (նյութեր, որոնք ուժեղացնում են իմունային արձագանքի զարգացումը հակածինների նկատմամբ) կամ իմունային արձագանք ինդուկցել իրենց վրա: Որպես նման ադյուվանտներ՝ ակտիվ բաղադրամասում դիտարկվում են արտադրական խառնուկները (օրինակ՝ ընդունող բջիջների սպիտակուցները, լիպիդները կամ ընդունող բջիջների ԴՆԹ, մանրէային սպիտակուցները եւ արտադրական գործընթացի այլ կոնտամինացնող ագենտներ)։ Ընդունող բջիջների սպիտակուցների նկատմամբ իմունագենության ռիսկը կախված է թերապեւտիկ սպիտակուցի ստացման աղբյուրից (բջջային գծից)։

4. Իմունագենության հնարավոր կլինիկական հետեւանքները

35. Թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունագենության հետազոտության նպատակը դրա կլինիկական նշանակալիությունը սահմանելն է (դեղապատրաստուկի դեղակինետիկայի, դեղադինամիկայի, անվտանգության եւ արդյունավետության վրա ոչ ցանկալի իմունային արձագանքի ազդեցությունը սահմանելն է)։ Այն գործոնները, որոնք որոշում են թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ կլինիկապես նշանակալի ազդեցություններ (հետեւանքներ) առաջացնելու հակամարմինների կարողությունը, ներառում են հակամարմինների իմունագլոբուլինի ճանաչելի էպիտոպը, աֆինությունը, դասը։ Կլինիկական արդյունքի վրա ազդեցություն է ունենում իմունային կոմպլեքսների՝ կոմպլեմենտն ակտիվացնելու ունակությունը։

4.1. Ազդեցությունն արդյունավետության վրա

36. Հակամարմինները կարող են ազդեցություն ունենալ թերապեւտիկ սպիտակուցի արդյունավետության վրա կամ թերապեւտիկ սպիտակուցի եւ դրա թիրախի միջեւ դեղադինամիկական փոխազդեցության վրա ազդելու միջոցով, կամ դրա դեղակինետիկական պրոֆիլը փոխելու միջոցով։

37. Երբ հակամարմինները կապվում են թերապեւտիկ սպիտակուցի հակածնի ակտիվ կենտրոնի հետ (կամ դրա մոտ տեղակայված կենտրոնների հետ) կամ կոնֆորմացիոն փոփոխություններ են առաջացնում, ապա համապատասխան ընկալիչների հետ թերապեւտիկ սպիտակուցի կապումը կարող է ճնշվել։ Այդպիսի հակամարմինները սահմանվում են որպես չեզոքացնող հակամարմիններ։

38. Հակամարմինները կարող են փոխել թերապեւտիկ սպիտակուցի էքսպոզիցիան (ազդեցությունը)՝ թերապեւտիկ սպիտակուցի քլիրենսն ավելացնելու կամ նվազեցնելու միջոցով: Երբ դեղապատրաստուկի ներգործությունը նվազում է քլիրենսն ավելանալու պատճառով կամ ավելանում է, ապա այդ հակամարմինները համապատասխանաբար կոչվում են հակամարմիններն էլիմինացնող (մաքրող) եւ պահպանող։ Թերապեւտիկ սպիտակուցի ներմուծմամբ ինդուկցված հակամարմինները կարող են ունենալ ինչպես չեզոքացնող, այնպես էլ էլիմինացնող (մաքրող) կամ պահպանող (օրգանիզմից դեղապատրաստուկի դուրսբերումն ուշացնող) հատկություններ։

39. Ենթադրվում է, որ քլիրենսի վրա չազդող (չէլիմինացվող) եւ չչեզոքացնող հակամարմիններն ավելի քիչ ազդեցություն են ունենալու դեղապատրաստուկի արդյունավետության հետ կապված կլինիկական հետեւանքների վրա։ Թերապեւտիկ սպիտակուցների կլինիկական հետեւանքների վրա ինդուկցված հակամարմինների արդյունքները տատանվում են՝ սկսած ազդեցության բացակայությունից մինչեւ արդյունավետության լրիվ կորուստը։

40. Նման կամ հարակից սպիտակուցային պատրաստուկների նախնական կիրառումը, որը բերում է իմունային արձագանքների ձեւավորման (նախորդող ռեակտիվություն), կարող է նոր թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ պատասխան ձեւավորել (ազդել դեղակինետիկայի, անվտանգության կամ արդյունավետության վրա)։

41. Այդպիսի հակամարմինների ձեւավորման հետեւանքները կարող են բացասական լինել որպես փոխարինող բուժում կենսաբանական դեղապատրաստուկներ ստացող բուժառուների համար (օրինակ՝ արյան մակարդման գործոնների պատրաստուկներ կամ ֆերմենտ փոխարինող բուժման պատրաստուկներ ներմուծելիս նախորդ հակամարմինները կարող են խաչաձեւ հակազդեցության մեջ մտնել նոր ներմուծված կենսաբանական դեղապատրաստուկի սպիտակուցների հետ՝ վերացնելով դրա ազդեցությունը)։

Ուստի անհրաժեշտ է հաշվի առնել նախորդ հակամարմինների հետ թերապեւտիկ սպիտակուցի հնարավոր խաչաձեւ ռեակտիվությունը։

4.2. Թերապեւտիկ սպիտակուցների ազդեցությունը դեղապատրաստուկի անվտանգության վրա

42. Ընդհանուր առմամբ, թերապեւտիկ սպիտակուցների ավելի բարենպաստ ազդեցությունները կապված են դրանց դեղաբանական արդյունավետության հետ։ Հիմնական բացառություններն այն են, որ նշված ռեակցիաները կարող են հանգեցնել անբարենպաստ հետեւանքների։ Իմունամիջնորդավորված ոչ ցանկալի ռեակցիաները կարող են լինել ինչպես սուր, այնպես էլ դանդաղեցված։

43. Պակաս լուրջ իմունամիջնորդավորված ոչ ցանկալի ռեակցիաները ներառում են ներարկումային եւ ինֆուզիոն ռեակցիաները։ Ոչ ալերգիկ (IgE-հակամարմինների ձեւավորման հետ կապ չունեցող) ինֆուզիոն ռեակցիաները նկատվում են առաջին ինֆուզիաների ժամանակ եւ կարող են թեթեւացվել համապատասխան դեղապատրաստուկների նախնական նշանակումներով (պրեմեդիկացիայի (նախադեղատոգորում) անցկացում)։

Հիպերակտիվ (սուր) ռեակցիաները

44. Դանդաղ ներերակային ներարկման հետ կապված հիպերակտիվ (սուր) ռեակցիաները (սուր ինֆուզիոն ռեակցիաները՝ ներառյալ անաֆիլակտիկները (անաֆիլակտոիդ ռեակցիաները (I տիպ)), կարող են զարգանալ դանդաղ ներերակային ներարկումից հետո մի քանի վայրկյանի ընթացքում կամ մի քանի ժամից։

45. Բոլոր սուր ինֆուզիոն ռեակցիաները հնարավորինս կապված են իմունային արձագանքի ձեւավորման հետ։ Դրանցից մի մասը՝ իրենց բնույթով ալերգիկ (անաֆիլակտիկ) ռեակցիաներ են եւ, որպես կանոն, որոշվում են Е իմունագլոբուլինի (IgE) արտադրմամբ, սակայն մի շարք ինֆուզիոն ռեակցիաներ՝ չլինելով իրական ալերգիկ ռեակցիաներ (անաֆիլակտոիդ ռեակցիաներ), իրենց կլինիկական դրսեւորումներով կարող են նման լինել անաֆիլակտիկ ռեակցիաներին։ Հիպերակտիվ (սուր) ռեակցիաները կարող են ուղեկցվել արտահայտված թերճնշումով, բրոնխոսպազմով, կոկորդի կամ ըմպանի այտուցով, շնչառության դժվարացումով եւ (կամ) եղնջատենդով։ Նախորդ իմունիտետը կարող է փոխել թերապեւտիկ սպիտակուցի անվտանգությունը (օրինակ՝ հիպերզգայունության ռեակցիայի հաճախականության եւ (կամ) ծանրության ավելացում)։

Հետաձգված ռեակցիաները

(դանդաղեցված տիպի ռեակցիաները)

46. Ի լրումն հիպերակտիվ (սուր) ռեակցիաների՝ անհրաժեշտ է հաշվի առնել դանդաղեցված տիպի (T-բջիջներով միջնորդավորված) գերզգայունության եւ իմունային կոմպլեքսներով միջնորդավորված ռեակցիաների առաջացումը։ Այդպիսի ռեակցիաների զարգացման ռիսկը մեծանում է դեղապատրաստուկի ներարկումների միջեւ ընդմիջման տեւողության մեծացման հետ կամ մեկ խմբի դասվող դեղապատրաստուկների բազմակի անգամ փոխարինման դեպքում։ Դանդաղեցված տիպի գերզգայունության այդպիսի ռեակցիաները պետք է հստակ տարբերել ինֆուզիոն ռեակցիաներից։ Հայտատուները պետք է ապահովեն թերապեւտիկ սպիտակուցի կիրառման՝ ավելի ուշ ի հայտ եկող կլինիկական հետեւանքների վերաբերյալ տվյալների համակարգված հավաքում։ Այդպիսի ռեակցիաների կլինիկական դրսեւորումների շարքին են դասում մկանացավը, մարմնի ջերմության բարձրացմամբ ուղեկցվող հոդացավը, մաշկային ցանը, քորը։

Աուտոիմունային ռեակցիաներն էնդոգեն անալոգների հետ կենսաբանական պատրաստուկների խաչաձեւ ռեակտիվության ժամանակ

47. Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ հակամարմինների գոյացման կյանքի համար վտանգավոր կլինիկական հետեւանքն էնդոգեն սպիտակուցի հետ դրանց խաչաձեւ ռեակտիվությունն է, երբ այդ սպիտակուցը առանցքային դեր է խաղում ֆիզիոլոգիական գործառույթներում եւ այդ դերը կատարելու համար ավելորդ արտադրանք չունի։ Օրինակ, էնդոգեն էրիթրոպոէտինի հետ խաչաձեւ ռեակցիայի մեջ մտնող հակամարմիններն էպոէտին ալֆա պատրաստուկ ստացող երիկամային անբավարարությամբ բուժառուների մոտ իրական կարմիրբջջային ապլազիայի զարգացման պատճառ են եղել։ Նոր կոնստրուկցիաների հիմքով ստեղծված դեղապատրաստուկների (օրինակ՝ միաձուլված սպիտակուցները (fusion proteins), որոնք պարունակում են ֆիզիոլոգիապես ակտիվ մոլեկուլներ) ներմուծմամբ ինդուկցված հակամարմիններն անհրաժեշտ է հետազոտել համապատասխան էնդոգեն սպիտակուցների հետ խաչաձեւ ռեակտիվության վերաբերյալ։

5. Իմունագենության եւ դրա հետեւանքների նախակլինիկական գնահատումը

48. Թերապեւտիկ սպիտակուցները մեծ մասամբ տեսակային յուրահատկություն են ցուցաբերում (մարդու սպիտակուցները կենդանու օրգանիզմի կողմից ընկալվում են որպես օտարածին սպիտակուցներ)։ Դրանով պայմանավորված՝ թերապեւտիկ սպիտակուցի իմունագենության գնահատման վերաբերյալ կենդանիների վրա նախակլինիկական հետազոտությունների կանխատեսումային նշանակությունը ցածր է։ Մարդու մոտ իմունագենության կանխատեսմանն ուղղված in vitro կամ in vivo նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում (եթե այլ բան հիմնավորված չէ)։

49. Անհրաժեշտ է մշտապես ուշադրություն դարձնել նոր տեխնոլոգիաների (in silico, in *vitro* եւ in vivo նոր մոդելներ) հնարավոր երեւան գալու վրա, որոնք կարող են օգտագործվել որպես գործիք՝ պատրաստուկ մշակելու ժամանակ կամ կլինիկական հետազոտության դեպքում իմունագենության ռիսկն առաջին անգամ գնահատելու համար։ Իմունիտետի բնածին եւ հարմարվողական համակարգի բջիջների օգտագործման վրա հիմնված in vitro մեթոդները կարող են օգտակար լինել՝ բջջամիջնորդավորված իմունային արձագանքը պարզելու համար։

50. Իմունագենության խնդիրներ կարող են առաջանալ պատրաստուկի մեջ խառնուկների կամ կոնտամինանտների առկայության պատճառով։ Պետք է հիմնվել մաքրման պրոցեսների վրա՝ խառնուկները եւ կոնտամինանտները հեռացնելու համար, այլ ոչ թե դրանք նույնականացնելու եւ բնութագրելու համար նախակլինիկական հետազոտությունների ծրագիր մշակելու վրա։ Ակնկալվում է, որ նախակլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս, որոնցում գնահատվում է իմունագենությունը, գրանցման համար նախատեսված դեղապատրաստուկի համար բավականին համոզիչ նյութեր կստացվեն։

51. Կենդանիների վրա հետազոտություններում դեղապատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինների ձեւավորման ուսումնասիրությունը կարող է անցկացվել քրոնիկական թունավորության հետազոտությունների շրջանակներում։ Այդ հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանության համար անհրաժեշտ է օգտագործել ICH S6 (R1) փաստաթղթում եւ սույն կանոններում շարադրված առաջարկությունները։ Երբ ինդուկցված հակամարմինների ուսումնասիրության բնութագրումը հետազոտության արձանագրության մաս չէ, ապա արյան վերցված նմուշներն անհրաժեշտ է պահել հետագա գնահատման համար, որի արդյունքներն անհրաժեշտ են անցկացված նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանության համար։ Օգտագործվող մեթոդիկաները պետք է լինեն վալիդացված։ Թունավորությունը հետազոտելու ժամանակ, որտեղ նմուշներում սովորաբար առկա են թերապեւտիկ սպիտակուցի բարձր կոնցենտրացիաներ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել որոշվող հակամարմինների մակարդակում թերապեւտիկ սպիտակուցի ինտերֆերենցիան։ Մեկ դեղաչափի թունավորության հետազոտություն անցկացնելիս (սուր թունավորություն) իմունագենության գնահատում չի պահանջվում։ Մեկանգամյա դեղաչափի համար դեղակինետիկական հետազոտության ժամանակ հակամարմինների գնահատումն ակտուալ է

52. Էնդոգեն սպիտակուցի անալոգ հանդիսացող թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային արձագանքը կարող է հանգեցնել խաչաձեւ հակազդող՝ էնդոգեն սպիտակուցի դեմ ուղղված հակամարմինների առաջացման, այն դեպքերում, երբ էնդոգեն սպիտակուցի սինթեզումը պահպանվում է։ Որպես կանոն՝ եթե անվտանգության ռիսկերը կանխատեսելի են էնդոգեն սպիտակուցի կենսաբանական ֆունկցիաների վերաբերյալ առկա տեղեկությունների հիման վրա, ապա կենդանիների վրա հետազոտությունները՝ այդ ռիսկերի հաստատման համար չեն պահանջվում։ Բավարար տեղեկությունների բացակայության դեպքում եւ պատրաստուկի կիրառման անվտանգության նկատմամբ հնարավոր ռիսկը մատնացույց անող առկա տեսական նախադրյալների առկայության դեպքում, ոչ ցանկալի իմունային արձագանքի հնարավոր հետեւանքների մասին տեղեկություններ ստանալու համար անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություններ թերապեւտիկ սպիտակուցով կամ կենդանիների համապատասխան տեսակի հոմոլոգ սպիտակուցով կենդանիների իմունացմամբ։ Կենդանական մոդելների վրա ստացված՝ էնդոգեն սպիտակուցի նկատմամբ իմունային արձագանքի ինդուկցման հետեւանքների կամ դրանց բացակայության (դիսֆունկցիայի) մասին տվյալներն անհրաժեշտ է նշել իմունագենության վերաբերյալ ամփոփ շարադրանքի (ռեզյումեի) մեջ։

53. Կենսաբանական դեղապատրաստուկների ոչ ցանկալի իմունագենությունը կարող է դրսեւորվել ինչպես հումորալ, այդպես էլ բջջային իմունային արձագանքի ձեւով։ Բջջային իմունային արձագանք ձեւավորելիս իմունային բջիջները միջնորդավորում են դեղադինամիկական կամ կողմնակի ազդեցությունները (կամ ակնկալվող ազդեցությունները)։ Բջջային արձագանքի զարգացման մասին կարող են վկայել դանդաղեցված տիպի գերզգայունության ռեակցիաները կամ ցիտոտոքսիկ Т-բջիջների ձեւավորումը։

54. Կենսանման կենսաբանական դեղապատրաստուկներ մշակելիս կենդանական մոդելների վրա կենսանման եւ համեմատման պատրաստուկների նկատմամբ հակամարմինների ձեւավորման մասով պատասխանի համեմատում, որպես դրանց նմանության ապացուցման վերաբերյալ համեմատական հետազոտությունների մաս, չի պահանջվում, ինչը կապ ունի մարդու համար այդ պատրաստուկների պոտենցիալ իմունագենության կանխատեսումային ցածր նշանակության հետ։ Եթե հազվագյուտ դեպքերում թունավորության հետազոտության անհրաժեշտություն է առաջանում կամ երբ անցկացվում են դեղակինետիկական հետազոտություններ, ապա անցկացվում է հակամարմինների ձեւավորման գնահատում՝ հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանության նպատակով։

6. Մարդու մոտ իմունային արձագանքը հայտնաբերելու եւ որոշելու մեթոդների մշակումը

55. Բուժման ենթադրվող պլանին համապատասխանող՝ համալիր վերլուծության ռազմավարության մշակումը վճռորոշ նշանակություն ունի իմունագենության գնահատման վերաբերյալ ստացված տվյալների կլինիկական նշանակությունը պարզելու համար։ Իմունային արձագանքի գնահատման վերլուծական մեթոդները եւ մեթոդաբանությունն անհրաժեշտ է ընտրել եւ (կամ) մշակել՝ նախքան դեղապատրաստուկի կլինիկական մշակման փուլը։ Հետազոտողների հիմնական ուշադրությունը, որպես կանոն, սեւեռված է հակամարմինների հայտնաբերմանը եւ դրանց բնութագրմանը, քանի որ դա դեղապատրաստուկի կիրառման անվտանգության եւ արդյունավետության տեսանկյունից մեծ նշանակություն ունի կլինիկական նշանակությունը որոշելու համար։ Միեւնույն ժամանակ, բջջամիջնորդավորված իմունային արձագանքը կարող է նաեւ մեծ դեր ունենալ, ուստի հայտատուն պետք է դիտարկի դրա՝ անհատական կարգով գնահատման անհրաժեշտությունը, որտեղ դա կիրառելի է։

56. Թեեւ մեթոդները պարզվում են դեղապատրաստուկի մշակման ընթացքում եւ վերլուծական պիտանիությունը գերագնահատվում է մեթոդիկայի օգտագործմանը համապատասխան, հայտատուն պետք է դեղապատրաստուկի գրանցման համար փաստաթղթեր ներկայացնելիս ներկայացնի բոլոր անհրաժեշտ տեղեկությունները եւ ամբողջական տվյալները իմունագենության գնահատման համար օգտագործվող մեթոդիկաների վալիդացման վերաբերյալ։

57. Հումորալ իմունային արձագանքի ուսումնասիրության ընդհանուր ռազմավարությունը նախատեսում է իմունագենության գնահատման զգայուն եւ վալիդացված մեթոդների կիրառման անհրաժեշտությունը։ Որպես կանոն՝ հետազոտություններ անցկացնելիս փուլային մոտեցում է կիրառվում։ Այդպիսի մոտեցումը ներառում է հետազոտվող հակամարմինների առկայությամբ նմուշների (բուժառուների) նույնականացման համար սքրինինգի մեթոդները եւ հակամարմինների առկայության հաստատման, դրանց յուրաբնույթ լինելը որոշելու հետագա փուլը եւ հայտնաբերված հակամարմինների չեզոքացնող ունակության գնահատման համար մի շարք ֆունկցիոնալ մեթոդների կիրառումը։

58. Այդ հայեցակարգից ցանկացած շեղում պետք է լիազորված մարմնի հետ նախագրանցումային (գիտական) խորհրդակցությունների շրջանակներում հայտատուի կողմից պատշաճ հիմնավորված լինի՝ նախքան գրանցման համար փաստաթղթերը ներկայացնելը։ Չեզոքացնող հակամարմինների սքրինինգի, հաստատման, որոշման համար օգտագործվող բոլոր առանցքային մեթոդիկաները պետք է նախատեսվող հետագա օգտագործման համար վալիդացված լինեն։ Որոշ դեպքերում նմուշների թեստավորում է պահանջվում միեւնույն սպիտակուցի կամ էնդոգեն սպիտակուցի հիմքով մյուս պատրաստուկների հետ խաչաձեւ ռեակտիվության համար, եթե դա նշանակություն ունի կլինիկական անվտանգության եւ արդյունավետության վրա ազդեցությունը որոշելու համար։

59. Մեթոդիկաներն ընտրելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հակամարմինների գնահատման եւ բնութագրման համար օգտագործվող վերլուծական մեթոդիկաների կատարելագործման արագ զարգացող տեխնոլոգիաները։ Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է նախատեսել մյուս վերլուծական մեթոդները, որոնք ուղղված չեն հակամարմինների հայտնաբերմանը, օրինակ՝ պատրաստուկի մնացորդային պարունակության մակարդակը որոշելու եւ դրա կլինիկական նշանակության գնահատման համար այնպիսի մեթոդներ, ինչպիսիք են նշանակություն ունեցող բիոմարկերների կամ դեղակինետիկական պարամետրերի որոշման մեթոդները, որոնք թույլ են տալիս գնահատել եւ բնութագրել ինդուկցված հակամարմինների (եթե այդպիսիները հայտնաբերվել են) ներգործությունը կլինիկական ազդեցությունների վրա (սույն գլխի հավելվածին համապատասխան)։

60. Եթե բուժառուների շրջանում հակամարմինների ինդուկցիա է պարզվել, ապա անցկացվում է հակամարմինների ձեւավորման կինետիկայի եւ դրա տեւողության գնահատում, ինչպես նաեւ գնահատվում է հումորալ արձագանքի արտահայտվածության աստիճանը, քանի որ դա կարող է հարաբերակցվել հակամարմինների առկայության հետեւանքների կլինիկական դրսեւորումների հետ։ Նման դեպքերում շիճուկի եւ պլազմայի նմուշներն անհրաժեշտ է բնութագրել հակամարմինների (տիտրերի) մակարդակի, չեզոքացնող ունակության եւ, յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում` կենսաբանական պատրաստուկի հատկություններին, բուժառուի բուժման առանձնահատկություններին, հետազոտության նպատակին, կլինիկական ախտանշաններին եւ մյուս հնարավոր գործոններին համապատասխան սահմանվող այլ բնութագրերի նկատմամբ։ Հակամարմինների հետագա բնութագրումը, եթե պահանջվում է, պետք է ներառի հակամարմինների (իզոտոպների) դասը եւ ենթադասը որոշելը, դրանց աֆինությունը եւ յուրաբնույթ լինելը։ Նշված բնութագրերի գնահատման համար օգտագործվող մեթոդիկաները պետք է ատեստավորվեն եւ համապատասխանեն իրենց նշանակությանը։

6.1. Մեթոդներ սքրինինգի համար

61. Սքրինինգային մեթոդների կիրառումն իմունագենության գնահատման գործում առաջին քայլն է։ Մեթոդները պետք է զգայուն լինեն եւ կարողանան հայտնաբերել դեղապատրաստուկի ներմուծմամբ ինդուկցված՝ բոլոր կլինիկապես նշանակալի հակամարմինները (ներառյալ IgM եւ IgG ենթադասերը) բոլոր սերոդրական բուժառուների շրջանում (այսինքն բոլոր սերոդրական նմուշներում)։ Ցանկալի է կեղծ դրական արդյունքների ցածր մակարդակ (նախընտրելի է 5 %), ընդ որում՝ կեղծ բացասական արդյունքներ չպետք է լինեն։

62. Սքրինինգն անցկացվում է՝ օգտագործելով իմունաբանական մեթոդները, որոնք հիմնվում են սույն գլխի հավելվածում նկարագրված հայտնաբերման տարատեսակ եղանակների եւ համակարգերի վրա։ Սքրինինգի բոլոր մեթոդիկաներն ուղղված են հակածինների եւ հակամարմինների միջեւ փոխազդեցությունը (կապում) հայտնաբերելու վրա, բայց հիմնվում են գիտական (տեխնիկական) տարբեր սկզբունքների վրա։ Այդ մեթոդիկաները բնութագրվում են բավականին բարձր արտադրողականությամբ, համապատասխան ընթացակարգերը կատարվում են ավտոմատացված, յուրաքանչյուր մեթոդիկա ունի իր առանձնահատկությունները եւ համապատասխան սահմանափակումները, որոնք անհրաժեշտ է հաշվի առնել (սույն կանոնների 10-րդ գլխին համապատասխան)։

63. Մեթոդները պետք է մշակվեն, ընտրվեն, օպտիմալացվեն եւ վալիդացվեն՝ դրանց նախատեսվող կիրառմանը համապատասխան։ Սքրինինգային մեթոդիկաներ ընտրելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել բոլոր մեթոդաբանական խնդիրները եւ խանգարող գործոնները, որոնք կարող են ազդել թեստավորման արդյունքների վրա։ Օրինակ՝ այն հակածնի հետ ուղիղ կապի վրա հիմնված իմունաֆերմենտային վերլուծությունը (ELISA), որն անմիջապես անշարժացված է (իմոբիլիզացված) պլաստիկե փոսիկների մակերեւույթի վրա, կատարման համար ամենապարզ մեթոդն է, ընդ որում՝ այդպիսի վերլուծությունը բնութագրվում է կեղծ դրական արդյունքների հայտնաբերման բարձր հաճախականությամբ։ Բացի այդ՝ մեթոդների այդ տեսակի համար բնորոշ է ցածրաֆինային հակամարմիններ պարունակող նմուշների թեստավորման ժամանակ կեղծ բացասական արդյունքների բարձր հաճախականություն։ Մեթոդաբանական խնդիրների բացառման համար անհրաժեշտ է նախատեսել վերլուծության այլ հարմար տեսակների կիրառման հնարավորությունը, օրինակ՝ ինչպիսիք են մոդիֆիկացված իմունաֆերմենտային վերլուծությունը (brindging assays), էլեկտրաքիմիլյումինեսցենտությունը կամ մակերեսային պլազմոնային ռեզոնանսը՝ հաշվի առնելով դրանց սահմանափակումները։ Որոշ սքրինինգային մեթոդիկաներ օգտագործելիս հնարավոր է էպիտոպների քողարկում, ինչը հանգեցնում է կեղծ բացասական արդյունքների ստացմանը։ Տվյալ խնդիրը լուծվում է, օրինակ, դետեկտող հակազդակների մակնշման եղանակով՝ օգտագործելով այն ընթացակարգերը, որոնք կանխում են որոշակի էպիտոպի (էպիտոպների) քողարկումը։

64. Վերլուծություն կատարելիս օգտագործվող հակազդակները (օրինակ՝ արգելափակող հակազդակները) անհրաժեշտ է մանրամասն ուսումնասիրել։ Արգելափակող հակազդակները, ինչպիսիք են BSA-ն եւ կաթը, պարունակում են ոչ մարդկային ծագման գլիկաններ, որոնք երբեմն կարող են առկա լինել մարդուց տարբերվող կենդանիների բջիջների օգտագործմամբ ստացված սպիտակուցային պատրաստուկների բաղադրության մեջ։ Այս առնչությամբ դեպի այդ գլիկաններ ուղղված ինդուկցված հակամարմինները կարող են չհայտնաբերվել վերլուծության մեթոդիկան կատարելիս։

65. Նմուշները (սովորաբար շիճուկը կամ պլազման) պարունակում են այնպիսի նյութեր, որոնք կարող են խանգարել վերլուծության անցկացմանը, մատրիքսային էֆեկտներ գործել, ինչը հանգեցնում է կեղծ դրական կամ բացասական արդյունքների ստացմանը եւ (կամ) հակամարմինների պարունակության մակարդակի ոչ ճշգրիտ որոշմանը (օրինակ՝ կոմպլեմենտի բաղադրիչները կամ կոմպլեմենտի ընկալիչները, մանոզ կապող սպիտակուցը, Fc ընկալիչները, լուծվող թիրախ մոլեկուլները եւ ռեւմատոիդ գործոնը)։ Այդպիսի մատրիքսային բաղադրիչների ազդեցությունը վերլուծության արդյունքների վրա անհրաժեշտ է դիտարկել եւ գնահատել մեթոդիկայի վալիդացում անցկացնելիս։ Մատրիքսի էֆեկտի պոտենցիալ ազդեցությունը թուլացնելու համար անհրաժեշտ է ճշգրտող միջոցներ կատարել եւ հիմնավորել ընտրված մոտեցումը՝ հաշվի առնելով համապատասխան մեթոդների սահմանափակումների առկայությունը։ Բացի այդ՝ բուժառուի արյան մեջ առկա թերապեւտիկ սպիտակուցի (դեղապատրաստուկի) մնացորդային պարունակությունը կարող է ինդուկցված հակամարմիններով կոմպլեքսներ գոյացնել եւ արդյունքում նվազեցնել հակամարմինների կոնցենտրացիան, որը հնարավոր է հայտնաբերել։ Այդ ինտերֆերենցիան կարող է տարբեր ձեւերով ազդել մեթոդիկայի վրա՝ կախված դրա տարատեսակությունից, հակամարմինների ձեւաչափից եւ տեսակից, ինչպես նաեւ բնութագրից։ Նշված հանգամանքների հետ կապված խնդիրներն անհրաժեշտ է լուծել մեթոդիկայի վալիդացման ժամանակ։ Եթե դեղապատրաստուկի մնացորդային պարունակության առկայության այդպիսի ազդեցություն է հայտնաբերվում, ապա դա հնարավոր է հաղթահարել (լուծել), օգտագործելով տարբեր մեթոդական եղանակներ (օրինակ՝ թթվի միջոցով իմունային կոմպլեքսների դիսոցացման եղանակով, կարծրափուլային աբսորբման միջոցով դեղապատրաստուկի ավելցուկային քանակի հեռացմամբ, ինկուբացիայի երկարաժամկետ օգտագործումը եւ (կամ) բարձր նոսրացման պայմաններում նմուշների վերլուծության անցկացում թույլ տվող մեթոդի օգտագործմամբ)։ Որոշ դեպքերում թույլատրվում է նմուշից հեռացնել դեղապատրաստուկի մնացորդային պարունակությունը կամ թիրախ հակածինը՝ օգտագործելով լեկտիններ կամ քսենոգեն հակամարմիններ։ Նման մոտեցումները պետք է վալիդացված լինեն դրանց արդյունավետության առնչությամբ եւ պետք է ներկայացվի, որ դրանք բացասական ազդեցություն չեն ունենում վերլուծության վերջնական արդյունքների վրա։ Որոշ դեպքերում թերապեւտիկ սպիտակուցի մնացորդային պարունակության ինտերֆերենցիա չի թույլատրվում պատրաստուկի ներարկումից հետո բավականաչափ ժամանակ անց հակամարմինների գնահատման համար նմուշառում կատարելու միջոցով, ինչը թույլ է տալիս դրան՝ մինչեւ նմուշառումը, դուրս գալ արյան հոսքից։ Սակայն, այդպիսի մոտեցումը չպետք է նշանակալիորեն բարդացնի հակամարմինների հայտնաբերման գործընթացը եւ ազդի բուժառուի բուժման սխեմայի վրա։ Հայտատուն պետք է նախատեսի այն, որ նմուշներում հակամարմինների հայտնաբերման մեթոդիկայի զգայունության վրա չի ազդում թերապեւտիկ սպիտակուցի որոշակի մակարդակը, որը հակամարմինների առկայության թեստավորվող նմուշներում պարունակության մակարդակից բարձր է։ Տեխնիկական սահմանափակումների պատճառով ոչ միշտ է հնարավոր թերապեւտիկ սպիտակուցի առկայության նկատմամբ ամբողջությամբ ոչ զգայուն մեթոդիկաներ մշակել։ Անհրաժեշտ է օգտագործել վերլուծության հնարավոր տարբերակներից ամենալավը, ընտրված մոտեցումը պետք է պատշաճ հիմնավորվի։

6.2. Հակամարմինների առկայությունը հաստատող մեթոդները

66. Հաստատող վերլուծությունները նախատեսված են դրական արդյունքները հաստատելու եւ սքրինինգի արդյունքում ընտրված բոլոր կեղծ դրական նմուշները բացառելու համար։ Մեթոդն ընտրելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել սքրինինգի մեթոդների սահմանափակումները եւ բնութագրերը։ Հակամարմինների առկայության հաստատման համար ընդհանուր մոտեցումը նմուշի մեջ հակածնի ավելցուկային քանակության ավելացումն է՝ հետագայում համեմատելով հակածնի ավելացմամբ եւ առանց ավելացման նմուշների վերլուծության արդյունքները սքրինինգային վերլուծության արդյունքների հետ։ Տվյալ ընթացակարգը պետք է հանգեցնի հակածնի հետ հակամարմինների սկզբնական կապման արգելակման եւ իսկական դրական նմուշներից արձակվող դրական ազդանշանների հաճախականության։

67. Հաստատված դրական նմուշներում առկա հակամարմինները պետք է հետազոտվեն դրանց քանակական պարունակության (տիտր) եւ թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ յուրահատկության մասով։ Հայտնի է, որ հակամարմինները կարող են ինդուկցվել նաեւ դեղապատրաստուկի մեջ առկա այլ նյութերով, ինչպիսիք են հարակից միացությունները եւ կողմնակի խառնուկները, այսինքն նյութի հետ կապված կամ արտադրման գործընթացի հետ կապված բաղադրամասերը (օրինակ՝ ընդունող բջիջների սպիտակուցները)։ Նման դեպքերում այդ խառնուկների դեմ ուղղված հակամարմինների հայտնաբերման մեթոդներն անհրաժեշտ է մշակել եւ վալիդացնել՝ բուժառուների նմուշները թեստավորելու համար, ընդ որում՝ խառնուկների մակարդակն անհրաժեշտ է նվազագույնի հասցնել՝ դրանց նկատմամբ իմունային արձագանքի զարգացման հնարավորությունից խուսափելու համար։

6.3. Հակամարմինների՝ չեզոքացնող ունակության   
գնահատման մեթոդները

68. Դրական նմուշներում առկա հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունն անհրաժեշտ է գնահատել որպես իմունագենության ուսումնասիրության մաս, քանի որ հաճախ համապատասխանում է կենսաբանական պատրաստուկի նկատմամբ կլինիկական արձագանքի նվազմանը։ Այդ հայեցակարգից հրաժարվելը հիմնավորում է պահանջում։ Այդպիսի դեպքերում հայտատուն իրավունք ունի դիմելու խորհրդատվության անդամ պետության լիազորված մարմին (փորձագիտական կազմակերպություն)։ Չեզոքացնող հակամարմիններն արգելակում են թերապեւտիկ սպիտակուցի կենսաբանական ակտիվությունը մոլեկուլի ակտիվ կենտրոնի (կենտրոնների) ներսում կամ ակտիվ կենտրոնի (կենտրոնների) մոտերքն էպիտոպի (էպիտոպների) հետ կապվելու միջոցով կամ կոնֆորմացիոն փոփոխություններ են առաջացնում։ Քանի որ չեզոքացնող հակամարմինները կարող են անմիջապես կլինիկական ազդեցություն առաջացնել, ապա դրանք հայտնաբերելու համար պահանջվում են *in vitro* յուրահատուկ եւ զգայուն մեթոդներ։ Հիմնականում օգտագործվում են հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվության որոշման մեթոդի երկու տեսակ՝ մեթոդներ բջիջների օգտագործման հիման վրա եւ մեթոդներ առանց դրանց օգտագործման (ոչ բջջային մեթոդիկաներ)։

69. Անհրաժեշտ է օգտագործել այն մեթոդը, որը լավ է հակազդում կենսաբանական նյութին եւ թերապեւտիկ սպիտակուցի մնացորդային պարունակության նկատմամբ հանդուրժող է։ Թերապեւտիկ սպիտակուցի յուրաբնույթ կենսաբանական ակտիվության թեստավորման համար օգտագործվող կենսաբանական մեթոդները հաճախ հարմարվում են՝ չեզոքացնող հակամարմինները գնահատելու համար։ Սակայն, այդ մեթոդները պահանջում են կատարելագործում (լրամշակում)՝ հակամարմինների չեզոքացնող ունակության հայտնաբերման գնահատման պայմաններն օպտիմալացնելու համար։

70. Դեղապատրաստուկի թերապեւտիկ ներգործության ազդեցության մեխանիզմի, թիրախի եւ էֆեկտորային ուղու ընկալումը վճռորոշ նշանակություն ունի՝ չեզոքացնող հակամարմինների վերլուծության համար մեթոդի սկզբունքն ընտրելիս։ Անհրաժեշտ է նաեւ հաշվի առնել չեզոքացնող հակամարմինների ձեւավորման ռիսկի ազդեցության հետ կապված կլինիկական հետեւանքները։ Ագոնիստ դեղապատրաստուկների համար հաճախ օգտագործվում են բջջային կուլտուրաների օգտագործման վրա հիմնված մեթոդները, մինչդեռ անտագոնիստ մոլեկուլների հումորալ թիրախների հիման վրա դեղապատրաստուկների համար հաճախ նախատեսվում է օգտագործել առանց բջիջների օգտագործման լիգանդների հետ մրցակցային կապման մեթոդները (CLB)։ Այն դեղապատրաստուկների համար, որոնք իրենց ակտիվությունը դրսեւորում են միայն այլ մոլեկուլների հետ ուղիղ կապի միջոցով (օրինակ՝ մոնոկլոնալ հակամարմինների (ՄկՀՄ) որոշ դեղապատրաստուկները), ավելի համապատասխան մեթոդը CLB մեթոդն է կամ մյուս այլընտրանքային մեթոդներն են։ Սակայն այդ մեթոդները կիրառելու համար ընտրելիս պետք է ապացուցել, որ դրանք օբյեկտիվորեն արտացոլում են հակամարմինների հնարավոր չեզոքացնող ունակությունը։ Թիրախների անտագոնիստներ հանդիսացող մոնոկլոնալ հակամարմինների դեղապատրաստուկների համար, որոնց կլինիկական արդյունավետությունը պայմանավորված է հակամարմինների էֆեկտորային ֆունկցիաներով, օգտագործվում են բջիջների հիման վրա մեթոդները, քանի որ պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմը չի կարող պատշաճորեն արտացոլվել CLB ոչ բջջային մեթոդով վերլուծության դեպքում (սեռի հետ շղթայակցված մահացու ռեցեսիվ մուտացիաների հայտնաբերում Drosophila melanogaster մոտ)։

71. Հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունը գնահատելիս, որպես կանոն, ընտրում են կենսաբանական դեղապատրաստուկի մեկ կոնցենտրացիա եւ յուրաքանչյուր հետազոտվող նմուշ նոսրացնում են, որոշելով նմուշի նոսրացումների արգելակող ազդեցությունը վերլուծվող արձագանքի վրա՝ նվազեցնելով հակամարմինների կոնցենտրացիան։ Դա թույլ է տալիս որոշել չեզոքացնող դեղաչափի արդյունավետությունը եւ յուրաքանչյուր հետազոտվող նմուշի համար հաշվարկել չեզոքացնող ունակությունը («տիտր»)։

72. Սքրինինգի դեպքում, մեթոդի վալիդացման ժամանակ անհրաժեշտ է հաստատել, որ չեզոքացումն իրապես կապված է հակամարմինների ազդեցության հետ եւ կապված չէ նմուշի մատրիքսում պոտենցիալ առկա մյուս արգելակող բաղադրամասերի հետ։ Այդ նպատակով, հակամարմինների յուրահատկության արտահայտումը գնահատելու համար պետք է դիտարկել այնպիսի մոտեցումներ, ինչպիսիք են հակամարմինների սպառումը կամ այլընտրանքային խթանների օգտագործումը (եթե վերլուծության արդյունքները կախված են բազմաթիվ խթանների ազդեցությունից)։ Չեզոքացնող ակտիվությունը պարտադիր չէ, որ համապատասխանի հակամարմինների կապմանը, այսինքն՝ զգալի կամ մեծ քանակությամբ կապող հակամարմիններ պարունակող նմուշները կարող են չչեզոքացնել կենսաբանական ակտիվությունը, մինչդեռ ավելի ցածր քանակությամբ կապող հակամարմիններ պարունակող նմուշները կարող են չեզոքացնել պատրաստուկի որոշակի քանակություն (պայմանավորված նմուշով)։ Չեզոքացնող ակտիվությունը կարող է պայմանավորված լինել կոնկրետ պատրաստուկով եւ որոշվում է հատուկ հետազոտությունների անցկացման միջոցով։

6.4. Իմունագենության գնահատման ռազմավարությունը (հետազոտությունների դիզայնը եւ արդյունքների մեկնաբանություն)

73. Իմունագենության հետազոտության պլանը պետք է մանրակրկիտ մշակվի՝ մինչեւ կլինիկական գնահատումն սկսելը բոլոր անհրաժեշտ ընթացակարգերի կատարումն ապահովելու համար։ Հետազոտությունների կատարման պլանը պետք է ներառի այնպիսի հարցեր, որոնք արտացոլում են մեթոդների ընտրությունը, գնահատումը եւ բնութագրումը, նմուշառման համապատասխան կետերի որոշումը՝ ներառյալ նախկինում գոյություն ունեցող հակամարմինների որոշման ելակետային նմուշները, փորձանմուշների համապատասխան ծավալները, նմուշների մշակման (պահպանման) պայմանները, ինչպես նաեւ ստացված տվյալների վերլուծության վիճակագրական մեթոդների ընտրությունը։

74. Այս դրույթները վերաբերում են հակամարմինների գնահատման եւ բնութագրման համար օգտագործվող մեթոդներին եւ կլինիկական ռեակցիաների գնահատման համար օգտագործվող մեթոդներին, եթե պարզվել է, որ դրանք առաջացրել են թերապեւտիկ սպիտակուցի ներմուծմամբ ինդուկցված հակամարմինները։ Այս դրույթներից շատերը պետք է մշակվեն յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկը, բուժառուներին եւ ակնկալվող կլինիկական դրսեւորումները:

6.5. Ստուգիչ նմուշները եւ հակազդակները

75. Համապատասխան դրական եւ բացասական հսկումների նույնականացումը եւ (կամ) մշակումը վճռորոշ նշանակություն ունեն, քանի որ այդպիսի վերահսկումներն անհրաժեշտ են մեթոդի վալիդացում անցկացնելու համար։ Նաեւ դրական եւ բացասական հսկումների օգտագործումը սերտորեն կապված է վերլուծության արդյունքների մեկնաբանման եւ սերոդրական եւ սերոբացասական նմուշների միջեւ տարբերակման հետ, այսինքն՝ հակամարմինների առկայությամբ դրական եւ բացասական նմուշների որոշման հետ։ Բոլոր հսկումների բնութագրերի վերաբերյալ տվյալները, որոնք արտացոլում են դրանց հատկությունները եւ նախատեսված օգտագործման հնարավորության համապատասխանությունը, պետք է ներկայացվեն գրանցման դոսյեում։ Դա հատկապես կարեւոր է դրական հսկողության համար, որը շատ դեպքերում կենդանիների հակամարմիններ են, ընդ որում, պետք է հաշվի առնել, որ տարբեր էպիտոպների հետ կապվելու դրանց կարողությունը կարող է տարբերվել (օրինակ՝ կենսահամանման պատրաստուկների առնչությամբ)։

76. Հակամարմինների դրական հսկողությունը մարդուց ստացված շիճուկի նմուշ է, որը պարունակում է հակամարմինների զգալի կոնցենտրացիա, շիճուկի ծավալը պետք է բավարար լինի հետագա օգտագործման համար։ Սակայն, մարդու շիճուկի բավարար ծավալը միշտ չէ, որ հասանելի է՝ այն որպես դրական ստուգիչ նմուշ օգտագործելու համար։ Նման դեպքերում օգտագործվում են սպիտակուցի նկատմամբ յուրահատուկ՝ մարդու ռեկոմբինանտ հակամարմիններ (եթե առկա են), կամ, որպես համեմատման նմուշ՝ օգտագործվում է դեղապատրաստուկով իմունացման ժամանակ ստացված կենդանիների շիճուկը։ Այս պահանջները կիրառելի են նաեւ կենսանման դեղապատրաստուկների նկատմամբ։ Տեսակային տարբերությունների պատճառով կենդանիների հակամարմինների օգտագործումն ավելի շատ սահմանափակումներ ունի, քան մարդու հակամարմինները (օրինակ՝ իմունաքիմիական մեթոդիկաներ կատարելիս): Բացի այդ, եթե մեթոդիկան նախատեսում է մարդու իմունագլոբուլինի նկատմամբ հատուկ հակազդակի օգտագործում, ապա այն համարժեքորեն չի արձագանքի այլ ծագման հակամարմինների հետ (այսինքն՝ մարդու հակամարմիններից տարբերվող հակամարմինների հետ), եւ նման հետազոտությունների արդյունքները կարող են տարբերվել մարդու պլազմայի նմուշներում պարունակվող մարդու հակամարմինների որոշման ժամանակ ստացված արդյունքներից։

77. Կառուցվածքի անհամասեռությամբ, ստանդարտ նմուշներում եւ փորձանմուշներում պարունակվող իմունագլոբուլինների սպեցիֆիկությամբ եւ ավիդությամբ պայմանավորված՝ իմունալոգիական մեթոդների ստուգաճշտումը (աստիճանավորումը) բարդ խնդիր է: Սրանով է պայմանավորված հետազոտվող նմուշների եւ ստանդարտ նյութերի ուղղակի համեմատություն կատարելու բարդությունն ու անհնարինությունը (հատկապես ըստ դրանց զանգվածի)։ Այս պատճառով այդպիսի մեթոդների ստուգաճշտումը պետք է իրականացվի լավ նկարագրված եւ հիմնավորված մոտեցումների օգտագործմամբ (օրինակ՝ անհրաժեշտ է գնահատել ֆերմենտային իմունային վերլուծության տվյալները որպես տիտր ներկայացնելու տարբերակը՝ հիմնվելով այս արժեքի հաշվարկման ստանդարտ ընթացակարգի վրա)։ Ընդ որում՝ լրացումների մեթոդով ստացված մեթոդիկայի եւ փորձարկումների տվյալների զգայունությունը պետք է ներկայացվի քանակական արժեքներով: Չեզոքացման գնահատման մեթոդների համար հակամարմինների դրական հսկումները պետք է ունենան զգալի չեզոքացնող ակտիվություն, սակայն թույլատրվում է պատրաստուկի հետազոտության մեջ ներառել ոչ չեզոքացնող հակամարմինները, առնվազն վալիդացման հետազոտություններում, եթե այդպիսի հակամարմիններ առկա են։ Յուրաքանչյուր նմուշում հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունը դժվար է որոշել զանգվածի միավորներով, ուստի որոշվում է հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվության շեմը: Նման շեմային արժեքները (հայտնաբերման նվազագույն սահմանին մոտ) պետք է պատշաճորեն հիմնավորված եւ վալիդացված լինեն՝ չեզոքացնող հակամարմիններով բոլոր դրական նմուշների հայտնաբերումն ապահովելու համար: Արդյունքները հաշվի առնելու համար օգտագործվում են պատրաստուկի կենսաբանական ակտիվությունը չեզոքացնելու համար պահանջվող նմուշի կամ տիտրի նոսրացման արժեքները։

78. Ինչպես սքրինինգի մեթոդների, այնպես էլ հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվության որոշման մեթոդների համար անհրաժեշտ է օգտագործել տարբեր քանակությամբ հակամարմիններ պարունակող ստանդարտ նյութերի հավաքածու (հակամարմինների ցածր, միջին եւ բարձր մակարդակների վերահսկում), որոնք նույնպես օգտագործվում են վերլուծական մեթոդիկաները բնութագրելու ու վալիդացնելու համար եւ որոնք ծառայում են որպես դրանց համապատասխանության ցուցանիշներ։ Ստանդարտ նյութերի հավաքածուն պետք է ներառի հակամարմինների ցածր պարունակությամբ (հայտնաբերման նվազագույն սահմանին մոտ) մեկ կամ մի քանի պատրաստուկներ եւ ցածր ավիդությամբ հակամարմինների պատրաստուկներ:

79. Բացասական հսկողություններն անհրաժեշտ են վերլուծության ելակետային ցուցանիշները պարզելու, ինչպես նաեւ մեթոդիկայի բնութագրման եւ վալիդացման համար: Առողջ սուբյեկտների մոտ վերլուծական մեթոդիկայի ելակետային պարամետրերը, որպես կանոն, կարող են բավականին հեշտությամբ որոշվել՝ գնահատելով նման սուբյեկտների բավարար թվից ստացված նմուշների վերլուծության արդյունքները եւ մշակելով դրանք՝ վիճակագրորեն հուսալի ելակետային արժեքներ ստանալու համար։ Այս եղանակը միշտ չէ, որ բուժառուներից ստացված նմուշների վերլուծության ժամանակ թույլ է տալիս բնութագրել վերլուծական մեթոդիկայի ելակետային պարամետրերը, ուստի այդպիսի պարամետրերը որոշվում են առանձին՝ օգտագործելով բուժառուների նմուշները, որոնք ստացվել են մինչեւ բուժումը, կամ տվյալ հետազոտությանը չմասնակցող նույն հիվանդությամբ բուժառուների նմուշները: Մեթոդները պետք է վալիդացվեն՝ օգտագործելով նույն մատրիքսը, ինչ վերլուծվող նմուշները:

80. Հետազոտության որոշ սուբյեկտների (բուժառուների) նմուշները կարող են պարունակել նախքան բուժումը ձեւավորված հակամարմիններ (նախապես գոյություն ունեցող հակամարմիններ) կամ այլ նյութեր, որոնք կարող են զգալի կեղծ դրական արդյունքներ տալ, ուստի՝ դեղապատրաստուկի ներմուծմամբ ինդուկցված հակամարմինների հայտնաբերման առնչությամբ՝ բուժումից հետո ստացված նմուշների հետազոտության արդյունքների ճիշտ մեկնաբանությունն ապահովելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտման սուբյեկտների (բուժառուների) սքրինինգ։

81. Մեթոդիկաների կատարման ժամանակ օգտագործվող հակազդակները պետք է որակավորվեն (ատեստավորվեն) եւ ընդունելիության չափանիշներ սահմանվեն, առնվազն նրանց համար, որոնք առավել կարեւոր են: Դրանք պետք է բնութագրվեն եւ պահպանվեն պատշաճ պայմաններում (լիոֆիլացված ձեւով կամ սառեցված վիճակում՝ համապատասխան ջերմաստիճանի պայմաններում)։

Մեթոդների վալիդացում եւ արդյունքների մեկնաբանում

82. Բուժառուներից ստացված նմուշներում առկա հակամարմինների եւ չեզոքացնող հակամարմինների որոշման համար օգտագործվող մեթոդիկաները պետք է վալիդացվեն դրանց համապատասխանության մասով, վալիդացման վերաբերյալ նյութերը պետք է ներառվեն գրանցման դոսյեում։ Մինչդեռ մեթոդների մշակումը եւ վալիդացումն անընդհատ գործընթաց է` պատրաստուկի մշակման ամբողջ ընթացքում, իմունագենության գնահատման վերաբերյալ գրանցման դոսյեում ներառվող տվյալները կլինիկական հետազոտություններում պետք է ստացվեն վալիդացված մեթոդների օգտագործմամբ։ Վալիդացիոն հետազոտությունները պետք է անցկացվեն՝ հաստատելու համար, որ օգտագործվող անալիտիկ մեթոդիկաները թույլ են տալիս բացահայտել համապատասխան անալիտների՝ գծային, կոնցենտրացիայով պայմանավորված պատասխանները, ինչպես նաեւ բնութագրվում են համապատասխան ճշգրտությամբ, ստույգությամբ, զգայունությամբ, սպեցիֆիկությամբ եւ ռոբաստությամբ (կայունությամբ, հուսալիությամբ)։

83. Անհրաժեշտ է ապահովել վալիդացիոն փաստաթղթերում նմուշների սահմանային նոսրացումների մասով այնպիսի տվյալների ներառումը, որոնք թույլ են տալիս հավաստի գնահատել արդյունքը։ Միջլաբորատոր փոփոխականությունից խուսափելու նպատակով անալիզների կատարման համար նպատակահարմար է կենտրոնացված լաբորատորիայի օգտագործումը՝ ինչպես դեղապատրաստուկի նախագրանցումային, այնպես էլ հետգրանցումային կլինիկական հետազոտությունների անցկացման շրջանակներում։ Վալիդացիոն հետազոտությունները պետք է անցկացնել՝ հաստատելու համար, որ մատրիքսի էֆեկտը, որը պայմանավորված է ռեակտիվներով կամ նմուշներում պարունակվող նյութերով, կամ դեղապատրաստուկի առկայության հաշվին ինտերֆերենցիայով, բացասաբար չի ազդում կատարված հետազոտությունների արդյունքների վրա։ Դա իրականացվում է «վերականգնման» (recovery) հետազոտություններ եւ մատրիքսում պարունակվող այդպիսի նյութերի՝ դրանց բացակայության դեպքում ստացված պատասխանի վրա ազդեցության դիտարկում անցկացնելու միջոցով։ Այդպիսի հետազոտությունը պետք է անցկացնել անալիզներում օգտագործվող նմուշների նոսրացման ամբողջ տիրույթի մասով, եւ առնվազն որոշ դեպքերում սահմանային նոսրացումների համար, որոնք հնարավոր է հավաստի գնահատել։

84. Անհրաժետ է սահմանել հստակ չափանիշներ այն պարամետրերի որոշման համար, որոնք թույլ կտան նմուշները համարել դրական կամ բացասական, ինչպես նաեւ սահմանել դրական արդյունքների հաստատման պայմանները։ Սահմանված մոտեցումը պետք է հիմնավորվի ստացված տվյալներով։ Իմունաբանական մեթոդների իրականացման ժամանակ դրական արդյունքի ընդունման շեմի սահմանման ընդհանուր միջոց է սկզբնական պարամետրերի որոշումը` օգտագործելով առողջ մարդկանց կամ բուժառուների հսկիչ նմուշների գնահատման արդյունքները: Այդ շեմը սահմանելու համար օգտագործվում են վիճակագրական մեթոդներ: Հատման արժեքները (cut-off) սահմանելու համար օգտագործվում է վիճակագրական մոտեցում՝ եթե դա հիմնավորված է։ Թույլատրվում է օգտագործել իրական տվյալներ (օրինակ՝ սկզբնական պարամետրերի ուսումնասիրության ժամանակ սահմանված արժեքի կրկնապատիկը) այն արդյունքի սահմանման համար, որն ընդունվելու է որպես նվազագույն դրական արժեք: Դրական նմուշների համար անհրաժետ է որոշել հակամարմինների տիտրը՝ օգտագործելով ստանդարտ մոտեցում, եւ սահմանել նմուշի այն առավելագույն նոսրացումը, որի դեպքում նկատվում է դրական արդյունք։ Հակամարմինների որոշման այլընտրանքային տարբերակ է զանգվածի միավորներով արդյունքների հաշվառման իրականացումը՝ օգտագործելով հակամարմինների դրական հսկումը։

Այս մոտեցումն իր կատարման համար ունի որոշակի սահմանափակումներ (պայմաններ), որոնք նշված են սույն գլխի 83-84-րդ կետերում։

6.6. Համեմատական իմունագենության գնահատման մեթոդները

85. Կենսանման դեղապատրաստուկների (կենսահամանման պատրաստուկների) մշակման ժամանակ մշտապես պետք է անցկացվեն իմունագենության համեմատական հետազոտություններ, այդպիսի հետազոտություններ պահանջվում են նաեւ կենսաբանական պատրաստուկի արտադրության պրոցեսում որոշակի փոփոխություններ կատարելիս։ Նման հետազոտությունների անցկացման ցուցումները ներկայացված են սույն կանոնների 9.1, 9.2 եւ 15-րդ գլուխներում։

86. Կենսանման եւ ռեֆերենտ պատրաստուկների իմունագենության առումով թեստավորումը պետք է իրականացվի կենսանմանությունը ապացուցելն իրականացնելու շրջանակներում՝ օգտագործելով անալիզների մեթոդների միեւնույն ձեւաչափը (այսինքն, պետք է օգտագործվեն այնպիսի մեթոդիկաներ, որոնք հիմնված են միեւնույն սկզբունքների եւ նմուշառման միեւնույն ռեժիմի վրա)։ Անհրաժետ է ապահովել, որպեսզի օգտագործվող մեթոդիկաներն ունակ լինեն հայտնաբերելու ինչպես կենսանման, այնպես էլ ռեֆերենտ պատրաստուկների հակամարմինները, բոլոր էպիտոպների դեմ ուղղված մոլեկուլները։ Եթե կենսանման եւ ռեֆերենտ պատրաստուկի համար օգտագործվում են տարբեր մեթոդիկաներ, ապա պահանջվում է երկու հակածինների անալիզի համար մեթոդների վալիդացում՝ մեթոդիկաների՝ դեղապատրաստուկի նկատմամբ դրանց զգայունության եւ դիմակայունության մասով հնարավոր տարբերությունների արդյունքների վրա ցանկացած ազդեցությունը բացառելու նպատակով։ Հակամարմինների ձեւավորման նմանատիպ հաճախականության դրսեւորումը եւ անալիզի արդյունքների միջեւ համապատասխանության բարձր աստիճանը պատրաստուկների իմունագենության համադրելիության լավ ապացույց են։

87. Դիմումատուն իրավունք ունի օգտագործելու մեկ մեթոդիկա, որում կենսանման մոլեկուլն օգտագործվում է որպես հակածին։ Անալիզի այս ձեւաչափը թույլ է տալիս հայտնաբերել բոլոր հակամարմինները՝ կենսանման դեղապատրաստուկի նկատմամբ, սակայն այդ դեպքում ռեֆերենտ պատրաստուկին ուղղված բոլոր հակամարմինների հայտնաբերումը պարտադիր չէ։ Եզրակացությունն այն մասին, որ կենսանման դեղապատրաստուկն ավելի իմունագեն է, պետք է հրահրի բացահայտված տարբերությունների հիմնական պատճառի հետազոտություն՝ ներառյալ մեթոդոլոգիական հարցերը։

88. Ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի համեմատ կենսանման դեղապատրաստուկի իմունագենության գնահատման համար օգտագործվող մոտեցումից անկախ, մեթոդիկաները պետք է խաչաձեւ վալիդացվեն՝ օգտագործելով երկու հակածինները, հակամարմինների առկայությամբ դրական հսկումները։ Հետազոտության մեջ անհրաժետ է ներառել կլինիկական նմուշներ՝ պատրաստուկների հատկությունների նմանությունը ցուցադրելու նպատակով։

89. Սույն գլխի 86-88-րդ կետերում նշված՝ անալիզի մեթոդոլոգիայի նկատմամբ մոտեցումները կիրառելի են այն դեպքերում, երբ պահանջվում են իմունագենության համեմատական հետազոտություններ՝ տվյալ դեղապատրաստուկի արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված թերապեւտիկ սպիտակուցի երկու տարբերակների հատկությունների համադրելիությունը գնահատելիս։

6.7. Կոնյուգացված սպիտակուցների եւ միաձուլված սպիտակուցների   
(fusion proteins) իմունագենության գնահատում

90. Ի պատասխան նոր կենսաթերապեւտիկ մոլեկուլների, ինչպիսիք են միաձուլված սպիտակուցները (fusion proteins) եւ քիմիապես կոնյուգացված սպիտակուցները, կարող է դիտվել տարբեր սպեցիֆիկությամբ եւ տարբեր էկոտիպերի նկատմամբ փոփոխական աֆինությամբ հակամարմինների ձեւավորում, որոնք ունակ են առաջացնել տարբեր կլինիկական հետեւանքներ։ Նման հումորալ պատասխանի գնահատումը, այդ թվում՝ մակածված հակամարմինների սպեցիֆիկության բնութագրումը, բարդ խնդիր է եւ ազդող նյութի մոլեկուլի տարբեր հատվածներին իմունային պատասխանի որոշման համար պահանջում է մի քանի մեթոդիկաների օգտագործում։ Անհատական հատվածների նկատմամբ հակամարմինների սպեցիֆիկության անալիզի տարբերակներից մեկն է հաստատող անալիզ անցկացնելիս մրցակցային արգելակման վրա հիմնված ռազմավարության օգտագործումը: Օրինակ՝ պեգիլացված սպիտակուցի համար, վերջինիս իմունագենության գնահատման հաջորդականության մեջ ներառվում է սքրինինգային անալիզ՝ պեգիլացված թերապեւտիկ պատրաստուկի օգտագործմամբ, այնուհետեւ, հաստատող անալիզի ընթացում նմուշների թեստավորման ժամանակ օգտագործվում է ամբողջական թերապեւտիկ պատրաստուկ, չպեգիլացված սպիտակուց եւ պոլիէթիլենգլիկոլի (ՊԷԳ) հատված։

6.8. Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ հակամարմինների բնութագիրը

91. Ստանդարտ դեպքում պահանջվում է հակամարմինների հայտնաբերման հաճախականության եւ տիտրերի, դրանց կայունության տեւողության եւ չեզոքացնող ունակության գնահատում։ Որոշակի հանգամանքներում, օրինակ՝ անաֆիլակտոիդ ռեակցիաների զարգացման դեպքում, նպատակահարմար է անցկացնել հումորալ պատասխանի լրացուցիչ բնութագրում, եւ հետեւել իմունային պատասխանի հետագա դինամիկային։ Նման դեպքերում անհրաժեշտ է որոշել IgG-ի իզոտիպը եւ ենթադասերը կամ T-բջիջների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը։ Աուտոիմուն ռեակցիաների զարգացման մասով կասկածներ առաջանալու դեպքում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել մակածված հակամարմինների՝ համապատասխան էնդոգեն սպիտակուցների հետ խաչաձեւ ռեակտիվությունը։

7. Իմունագենությունը եւ կլինիկական մշակումը

92. Իմունագենության գնահատումը պետք է կազմի պատրաստուկի ազդեցությանն ավելի վաղ չենթարկված բուժառուների խմբին ուղղված կենսաբանական դեղապատրաստուկի դեղակինետիկայի, դեղադինամիկայի, անվտանգության եւ էֆեկտիվության կլինիկական հետազոտությունների մի մասը։ Իմունագենության հետազոտությունների նպատակն է պատրաստուկի նկատմամբ իմունային պատասխանի որոշումը եւ բնութագրումը, եւ, հակամարմինների ձեւավորման միջեւ համահարաբերակցությունների՝ մի կողմից, եւ դեղակինետիկայի պարամետրերի, դեղադինամիայի, ինչպես նաեւ էֆեկտիվության եւ անվտանգության ցուցանիշների հետազոտությունը՝ մյուս կողմից։ Այսպիսով, իմունագենության գնահատումը պետք է ընդգրկվի հիմնական կլինիկական հետազոտությունների պլանավորման գործընթացում՝ ներառյալ հակամարմինների որոշման համար նմուշառման սինքրոնացումը եւ համապատասխան կենսամարկերների ընտրությունը (առկայության դեպքում)՝ այնպես, ինչպես անվտանգության եւ էֆեկտիվության գնահատումը։ Վերը նկարագրված դեպքում թույլատրվում է չանցկացնել իմունագենության հատուկ կլինիկական հետազոտություններ։

7.1. Նմուշների ընտրության ռեժիմի եւ հակամարմինների ձեւավորման կինետիկայի գնահատման հիմնավորումը

93. Բուժառուների մոտ իմունագենության գնահատումը պետք է կանոնավոր անցկացվի՝ պարբերաբար իրականացվող կրկնակի նմուշառման միջոցով։ Ոչ ցանկալի իմունային պատասխանի զարգացման կասկածի մասին վկայող ախտանիշների զարգացման դեպքում կատարում են լրացուցիչ նմուշների վերցնում։

94. Դեղապատրաստուկի հետ կապված առանձին գործոնները հնարավորինս ազդում են թերապեւտիկ սպիտակուցի մասով իմունային պատասխանի զարգացման վրա։ Դրա հետ կապված՝ իմունային պատասխանի հայտնաբերման համար նմուշառման ռեժիմն անհրաժեշտ է հարմարեցնել եւ ընտրել յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի համար անհատական՝ հաշվի առնելով դրա բնութագրերը, այդ թվում՝ դեղակինետիկ հատկությունները (օրինակ՝ կիսադուրսբերման փուլը) եւ նմուշներում դեղապատրաստուկի մնացորդային պարունակության առկայության ազդեցությունը հակամարմինների հայտնաբերմանն ուղղված անալիզի արդյունքների վրա (հակամարմինների հայտնաբերման համար օգտագործվող մեթոդիկաների դեղային դիմակայունությունը)։ Մինչեւ թերապիա սկսելը՝ մշտապես պետք է վերցնել սկզբնական նմուշներ։

95. Հումորալ պատասխանի եւ ոչ ցանկալի իմունային պատասխանի զարգացմամբ պայմանավորված հնարավոր կողմնակի ռեակցիաների կինետիկան նկարագրելու համար դիմումատուները պետք է օգտագործեն ընդունված եզրույթները եւ մոտեցումները՝ հաշվի առնելով նման պատրաստուկների կիրառման փորձը, իմունալոգիայի վերաբեյալ գիտական ձեռնարկներում եւ հրապարակումներում օգտագործվող եզրույթները, մեթոդները։ Բուժման ժամանակ նմուշառումը պետք է կատարել մինչեւ պատրաստուկի հերթական ներմուծումը, քանի որ պլազմայում ազդող նյութի մնացորդային պարունակությունը կարող է խեղաթյուրել անալիզի արդյունքները։

96. Նմուշառման հաճախականությունը, ինչպես նաեւ անցկացվող անալիզների ժամկետներն ու ծավալները պետք է հիմնավորված լինեն, դրանք պայմանավորված են տվյալ դեղապատրաստուկի համար սահմանված իմունագենության ռիսկի աստիճանով (սույն կանոնների 11-րդ գլխին համապատասխան)։ Նմուշառման ռեժիմի պահպանումը թույլ է տալիս առանձնացնել այն բուժառուներին, որոնց մոտ դիտվում է ժամանակավոր տրանզիտորային դրական պատասխան այն բուժառուներից, որոնց մոտ ձեւավորվում է կայուն հումորալ պատասխան։ Բուժումից հետո նմուշառման ժամանակաշրջանը պետք է լինի բավականին երկարատեւ՝ թերապեւտիկ սպիտակուցով առաջացած իմունային պատասխանի կայունության մասին եզրահանգումներ անելու, եւ ինքնին թերապեւտիկ սպիտակուցով ճնշված իմունային ռեակցիաները հայտնաբերելու համար։ Բուժումն ավարտելուց հետո նմուշառման ժամկետները որոշվում են սպիտակուցի կիսադուրսբերման փուլով եւ հակամարմինների որոշման մեթոդիկայի դեղային դիմակայունությամբ։

97. Ավելի հաճախակի նմուշառում իրականացվում է բուժման վաղ փուլերում, երբ բուժառուի մոտ դիտվում է հակամարմինների արտադրման ամենաբարձր ռիսկը։ Իմունագենությանը երկարատեւ հետեւելը՝ նմուշառման պակաս հաճախականությամբ, տալիս է լրացուցիչ տեղեկատվություն իմունագենության զարգացման եւ լրացուցիչ դրսեւորման վերաբերյալ։ Երկարատեւ անընդհատ բուժման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների դեպքում նախագրանցման փուլում անհրաժեշտ է ստանալ տվյալներ՝ իմունագենության գնահատման մասին մեկ տարվա ընթացքում։ Ուսումնասիրման ավելի կարճ ժամանակահատվածի տվյալները ներկայացվում են միայն համապատասխան հիմնավորման առկայության դեպքում։

98. Բուժման ընդհատվող սխեմայի հետ ասոցացվող իմունագենությունը պետք է դիտարկվի ռիսկի գնահատման նկատմամբ՝ հաշվի առնելով այլ համանման պատրաստուկների կիրառման փորձը, պոտենցիալ իմունագենության հետ կապված ռիսկը, բուստերային էֆեկտը եւ պատրաստուկի ազդեցությունից հետո հակամարմինների պահպանումը կամ առաջացումը։

99. Եթե նախատեսված են դեղապատրաստուկի ներմուծման տարբեր ձեւեր, ապա դրա գրանցման հայտը ներկայացնելու փուլում հայտատուն պետք է հիմնավորի ներմուծման բոլոր ուղիների համար իմունագենության գնահատման նկատմամբ մոտեցումը։

100. Ոչ ցանկալի իմունագենության դրսեւորմամբ պայմանավորված՝ կողմնակի իմունա-միջնորդավորված էֆեկտների (կողմնակի ազդեցությունների) ռիսկը պետք է հակիրճ նկարագրված լինի դեղապատաստուկի բժշկական կիրառման հրահանգի (դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի) համապատասխան բաժիններում՝ հաշվի առնելով այն, որ տարբեր աղբյուրներից եւ (կամ) անալիզի տարբեր մեթոդների օգտագործման հիման վրա ստացված արդյունքների համեմատությունը հուսալի չէ։ Իմունագենության մշտական մշտադիտարկման նպատակահարմարությունը եւ հնարավորությունը՝ ներառյալ դեղապատրաստուկի կոնցենտրացիայի որոշման անհրաժեշտությունը, պետք է նույնպես ներառված լինեն դեղապատաստուկի բժշկական կիրառման հրահանգում, եթե դա հիմնավորված է։

7.2. Ազդեցությունը դեղակինետիկայի վրա

101. Հակամարմինների ձեւավորումը կարող է ազդեցություն ունենալ պատրաստուկի դեղակինետիկայի պարամետրերի վրա, հատկապես դրա դուրսբերման (էլիմինացիայի) փուլի վրա։ Չչեզոքացնող, «կապող» հակամարմինները երբեմն նույնպես կարող են փոփոխել, այլ ոչ թե նվազեցնել պատրաստուկի էֆեկտիվությունը (օրինակ՝ կիսադուրսբերման փուլը մեծացնելու հաշվին)։ Դեղակինետիկայի պարամետրերի փոփոխությունը կարող է լինել հակամարմինների ձեւավորման վաղ հատկանիշ։ Այդ կապակցությամբ, հայտատուները պետք է դեղապատրաստուկի կրկնակի (բազմակի) ներմուծման բոլոր փուլերում ընդգրկեն լրացուցիչ նմուշառում՝ ինչպես դեղակինետիկ պարամետրերի, այնպես էլ իմունագենության գնահատման համար։

7.3. Իմունագենության ազդեցությունը անվտանգության եւ էֆեկտիվության վրա

102. Հակամարմինների առկայությունը կարող է ունենալ կամ չունենալ կլինիկական նշանակություն (այսինքն՝ դրանց առկայությունը կարող է առաջացնել կամ չառաջացնել կլինիկական հետեւանքներ)։ Չափազանց կարեւոր է, որպեսզի դեղապատրաստուկի կլինիկական մշակումը հիմնված լինի հնարավոր ռիսկերի վերլուծության եւ դրանց հայտնաբերման եւ կլինիկական հետեւանքների մեղմացման հնարավորության վրա։ Իմունա-միջնորդավորված կողմնակի ռեակցիաների վերլուծությունը պետք է հիմնված լինի ռիսկերի վերլուծության՝ ներառյալ միեւնույն խմբի դեղապատրաստուկների կիրառման նախորդ փորձի, սպիտակուցում պոտենցիալ իմունագեն կառուցվածքների առկայության, ինչպես նաեւ բուժառուների պոպուլյացիայի վրա։ Նախկինում գոյություն ունեցող հակամարմիններով բուժառուների մոտ դեղապատրաստուկը կարող է դրսեւորել տարբերվող էֆեկտիվություն եւ ունենալ անվտանգության այլ պրոֆիլ։ Նման բուժառուները պետք է տարանջատվեն այլ խմբում (եթե դա հնարավոր է), իսկ նրանց նմուշները վերլուծվեն առանձին։ Հետազոտություններ պլանավորելիս պետք է սահմանվեն ախտանիշների համալիրներ, որոնք կարող են ասոցացվել սուր կամ դանդաղեցված գերզգայունության եւ աուտոիմուն ռեակտիվության, ինչպես նաեւ էֆեկտիվության կորստի հետ։ Հնարավոր իմունալոգիական անցանկալի ռեակցիաները դիտարկվում են ռիսկերի կառավարման առումով։

103. Հակամարմինների առկայությունը պարզելիս տիտրից եւ չեզոքացնող ունակությունից բացի, անհրաժեշտ է գնահատել հակամարմինների լրացուցիչ բնութագրերը (օրինակ՝ իմունագլոբուլինների դասը՝ անհապաղ տիպի գերզգայունության ռեակցիաներ զարգանալու դեպքում)։ Նաեւ անհրաժեշտ է անցկացնել տիպիկ կլինիկապես նշանակալի հակամարմինների հետագա ուսումնասիրություն, որոշել հակամարմինների «շեմային» մակարդակը, որի սահմաններից դուրս հակամարմիններն ունենում են էական ազդեցություն էֆեկտիվության եւ (կամ) անվտանգության վրա։

7.4. Իմունագենության պոտենցիալի՝ որպես համեմատական հետազոտությունների տարրի, համադրելիության գնահատման մեթոդոլոգիական ասպեկտները

104. Իմունագենության ուղղակի համեմատական հետազոտություններն անհրաժեշտ են կենսանման դեղապատրաստուկներ մշակելիս, ինչպես նաեւ որոշակի դեղապատրաստուկի արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս՝ երբ անցկացնում են փոփոխությունները կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված պրոդուկտների համադրելիության մասով հետազոտություններ (սույն կանոնների 9․1 եւ 9․2 գլուխներին համապատասխան)։ Գրանցված դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացը փոփոխելիս պահանջվում է համադրելիության հետազոտութունների փուլային անցկացումը։ Եթե առաջնային ֆիզիկա-քիմիական եւ կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքները մատնանշում են այն դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերությունները, որոնք ստացվել են դրանց արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո, ապա անհրաժեշտ է դիտարկել կատարված փոփոխությունների հնարավոր հետեւանքները անվտանգության եւ էֆեկտիվության ցուցանիշների առումով, այդ թվում՝ ազդեցությունը իմունագենության վրա։ Իմունագենության հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժետության դեպքում այդ հետազոտությունների անցկացման տեսակը եւ մեթոդիկան պետք է սահմանվեն բացահայտված տարբերությունների, ներմուծման ձեւի, «դեղաչափ - պատասխան» կախվածության կորի, թերապեւտիկ պատուհանի եւ հիվանդության կլինիկական պատկերի վրա հնարավոր ազդեցության վերլուծության, ինչպես նաեւ տվյալ դեղապատրաստուկի եւ տվյալ խմբի դեղապատրաստուկների մշակման ժամանակ ավելի վաղ կուտակված փորձի հիման վրա։ Իմունագենության գնահատումը՝ որպես համադրելիությունն ուսւմնասիրելիս կլինիկական հետազոտության մի մասի, անհրաժեշտ է իրականացնել արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված դեղապատրաստուկների ուղղակի համեմատության միջոցով։ Երկու դեպքում էլ՝ կենսանման դեղապատրաստուկներ մշակելիս եւ արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս, անվտանգության, էֆեկտիվության եւ իմունագենության մասով կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու ժամանակ նպատակային պոպուլյացիան պետք է զգայուն լինի պատրաստուկների իմունագենության տարբերությունների եւ կլինիկական ցուցանիշների վրա դրանց ազդեցության հայտնաբերման հնարավորության նկատմամբ, ինչպես նաեւ լինի ներկայացուցչական այն պոպուլյացիայի համար, որի համար դեղապատրաստուկը նախատեսված է։ Դեղապատրաստուկի կիրառման բարձր ռիսկի դեպքում, նմուշները պետք է անալիզի ենթարկվեն մշտական հիմքով (կլինիկական հետազոտության ամբողջ ընթացքում)։

105. Իմունագենության հետազոտությունը եւ դրանց արդյունքների գնահատումը պետք է անցկացվեն դեղակինետիկայի, անվտանգության եւ էֆեկտիվության հետազոտությունների հետ համալիրում։

106. Իմունագենության տարբերությունները կասկածի տակ են դնելու կենսանման եւ ռեֆերենտ պատրաստուկների, ինչպես նաեւ ավելի վաղ գրանցված պատրաստուկի նոր եւ հին տարբերակների համադրելիությունը, բացի այդ, պահանջվելու է բացահայտված տարբերությունների հիմնական պատճառների մանրամասն վերլուծություն։ Իմունագենության նվազագույն տարբերություններն առանց որակյալ մակարդակով կորելյացիայի եւ կլինիկական էֆեկտիվության եւ անվտանգության վրա բացասական ազդեցության (էֆեկտիվության նվազում կամ կորուստ), կարող են ընդունելի լինել։ Իմունագենության դիտվող տարբերությունների կլինիկական նշանակալիությունը կարող է առաջացնել որոշակի բարդություններ՝ ընտրանքի չափի եւ ուսումնասիրության տեւողության սահմանափակ լինելու պատճառով։ Եթե դիտվող տարբերությունների կլինիկական նշանակալիությունն անորոշ է (օրինակ՝ հնարավոր լուրջ անբարենպաստ ազդեցությունների ցածր հաճախականության կամ իմունային պատասխանի դանդաղ զարգացման պատճառով), կարող է պահանջվել ռիսկերի կառավարման հատուկ ռազմավարություն եւ ռիսկերի կառավարման պլանի թարմացում (ինչպես նկարագրված է սույն կանոնների 9-րդ գլխում)։

7.5. Իմունագենության կառավարումը

107. Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ անցանկալի իմունային ռեակցիաների զարգացումը չի կարելի ամբողջությամբ բացառել նույնիսկ արտադրողի կողմից որպես նպատակային միացություն ցածր իմունագեն պոտենցիալով միացություններ ընտրելու դեպքում։ Դրա հետ կապված՝ դիմումատուն պետք է ուսումնասիրի պատրաստուկի կլինիկական մշակման փուլում դիտվող՝ իմունագենության անբարենպաստ ազդեցության նվազեցման հնարավորությունը (եթե դա կիրառելի է)։

108. Որոշ դեպքերում իմունաճնշող կամ հակաբորբոքային դեղապատրաստուկների կիրառումը՝ որպես ուղեկցող թերապիա, կարող է էականորեն կանխել կամ նվազեցնել իմունա-միջնորդավորված ոչ ցանկալի ռեակցիաները։

109. Օրինակ՝ կոագուլյացիոն գործոնների պատրաստուկներ կիրառելիս կարող է փորձ ձեռնարկվել պատրաստուկի նկատմամբ իմունալոգիական դիմակայունության վերականգնման ուղղությամբ՝ տոլերոգեն սխեմաներ օգտագործելու միջոցով (օրինակ՝ ներմուծելով թերապեւտիկ սպիտակուցների մեծ դեղաչափեր)։ Նման թերապեւտիկ սխեմաները պետք է հիմնավորված լինեն կլինիկական հետազոտությունների արդյունքներով եւ արտացոլվեն համապատասխան փաստաթղթերում։ Դիմումատուն պետք է դեղապատրաստուկի բժշկական կիրառման հրահանգում ներառի խորհուրդներ բուժող բժշկի համար՝ թե ինչպես կարելի է մեղմել պատրաստուկի իմունագենության արտահայտումների հետեւանքները։

8. Դեղազգոնությունը

110. Գրանցման դոսյեի կազմում պետք է ընդգրկվի ռիսկերի կառավարման պլանը՝ դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության մարմինների ակտերին եւ Դեղազգոնության գործելակերպի կանոններին համապատասխան։ Իմունագենության հարցերը պետք է արտացոլված լինեն թերապեւտիկ սպիտակուցների ռիսկերի կառավարման պլանի անվտանգության մասնագրի բաժնում, եւ, անհրաժեշտության դեպքում պետք է քննարկվի դեղազգոնության շրջանակներում լրացուցիչ միջոցառումների անցկացման հարցը։ Արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս ռիսկերի կառավարման պլանում անհրաժեշտ է դիտարկել այդ փոփոխության ազդեցության գնահատումն իմունագենության պոտենցիալի վրա։ Իմունագենության գնահատումը պահանջում է միջդիսցիպլինար մոտեցում եւ հարցերի լավագույն լուծումն ապահովելու համար անհրաժեշտ է որակի, նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների մասով մասնագետների պարտադիր համատեղ մասնակցություն։

111. Թերապեւտիկ սպիտակուցի՝ մինչեւ գրանցումը կլինիկական մշակման ծրագրի ընթացքում ստացված իմունագենության վերաբերյալ տվյալների ծավալը պայմանավորված է իմունային պատասխանի եւ դրա հետ կապված ռիսկերի զարգացման հաճախականությամբ, որոնք պայմանավորված են ինչպես տվյալ պատրաստուկը ստացող պոպուլյացիայում (պոպուլյացիաներում) սպիտակուցի իմունագեն պոտենցիալով, այնպես էլ հիվանդության տարածվածությամբ։ Դրա հետ կապված՝ պատրաստուկի գրանցման պահին իմունագենության մասին տվյալների առկայությունը կարող է սահմանափակ լինել։ Պատրաստուկների տվյալ խմբի եւ (կամ) ռեֆերենտ պատրաստուկի (կենսանման (կենսահամանման) դեղապատրաստուկ մշակելու դեպքում) համար ստացված տեղեկությունները պետք է ներկայացվեն ամբողջական ծավալով՝ կլինիկական անվտանգության ռեզյումեի համապատասխան բաժիններում։ Կլինիկական անվտանգության ռեզյումեում առկա բոլոր տվյալների հիման վրա կատարվում է եզրահանգում այն մասին, ներկայացնում է արդյո՞ք հետազոտվող պատրաստուկը նշանակալի (հնարավոր) ռիսկ իմունագենության նկատմամբ, թե՞ ոչ։

112. Այն դեպքում, երբ հետազոտվող պատրաստուկը նշանակալի (հնարավոր) ռիսկ է ներկայացնում իմունագենության նկատմամբ, իմունագենությունը պետք է արտացոլված լինի ռիսկերի կառավարման պլանում՝ որպես հնարավոր կամ նույնականացված ռիսկ, կամ որպես լրացուցիչ տեղեկատվության ստացում պահանջող բաժին։ Պատրաստուկի իմունագենությունը մշտապես կապված է կլինիկական նշանակալիության հետ։ Եթե իմունագենության վերջնական գնահատականը չի սահմանվում որպես «կասկածելի» կամ «անորոշ», ապա իմունագենության մասով հետազոտությունների ընդգրկում՝ հնարավոր ռիսկի որոշման կամ լրացուցիչ տեղեկատվության ստացման համար չի պահանջվում։

113. Դեղազգոնության պլանի շրջանակներում ռիսկերի կառավարման պլանում պետք է նշված լինի դեղազգոնության լրացուցիչ միջոցառումների անցկացման անհրաժեշտությունը։ Այն դեպքում, երբ իմունագենության լրացուցիչ հետազոտությունների անցկացումն անհրաժեշտ է, պետք է մշակվի հետազոտության նպատակին համապատասխան առավել համապատասխան դիզայն։ Ներկայումս հակամարմինների հայտնաբերումը եւ հակամարմինների նվազագույն մակարդակի որոշումը ընթացիկ չեն համարվում կլինիկական պրակտիկայում։ Հակամարմինների հայտնաբերման հաճախականության, տիտրերի եւ նվազագույն մակարդակի մասով լրացուցիչ տվյալներ ստանալու համար թույլատրվում է հետգրանցումային ժամանակաշրջանում անցկացնել լրացուցիչ կլինիկական հետազոտություններ կամ շարունակել ընթացիկ կլինիկական հետազոտությունները։ Նման կլինիկական հետազոտություններ թույլատրվում է անցկացնել նաեւ կենսանման (կենսահամանման) դեղապատրաստուկ մշակելիս՝ եթե իմունագենության մասով լրացուցիչ տվյալներն անհրաժեշտ է ստանալ հետգրանցումային շրջանում համեմատական հետազոտություններ անցկացնելու ժամանակ։

114. Սովորական կլինիկական պրակտիկայի ժամանակ թերապեւտիկ սպիտակուց ստացող բուժառուների հետագա հսկողությունը (օրինակ՝ բուժառուների ռեեստրի միջոցով), ինչպես նաեւ սպոնտան հաղորդվող կասկածելի կողմնակի ռեակցիաների հավաքագրումը ցույց տվեց, որ նշված միջոցառումները թույլ են տալիս ապահովել այդպիսի պատրաստուկների անվտանգության մասին տվյալների անհրաժեշտ հավաքագրումը։ Դեղազգոնության նշված միջոցառումներն անհրաժեշտ է նաեւ օգտագործել իմունագենությամբ պայմանավորված այնպիսի ոչ ցանկալի ռեակցիաները նույնականացնելու համար, ինչպիսին է էրիթրոպոետինների կիրառման ժամանակ ինֆուզիայի հետ կապված ռեակցիան կամ իրական կարմիր բջջային ապլազիան։ Հիմնվելով իրական տվյալների վրա, անհրաժեշտ է կատարել եզրահանգում պոտենցիալ ոչ ցանկալի իմունային պատասխանի մասին՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի անվտանգության խախտման եւ (կամ) էֆեկտիվության կորստի մասին մատնանշող հատկանիշները եւ (կամ) ախտանիշները՝ ներառյալ համապատասխան կենսամարկերների փոփոխությունները։ Բոլոր այդ հարցերը պետք է արտացոլվեն ռիսկերի կառավարման պլանում։

115. Եթե իմունագենությունն ընդգրկված է ռիսկերի կառավարման պլանի անվտանգության տեխնիկական պահանջների բաժնում, ապա պետք է վերլուծվի լրացուցիչ միջոցառումների նպատակահարմարությունը՝ ռիսկերի նվազեցման նպատակով։ Այդ դեպքում բոլոր նշված լրացուցիչ միջոցառումները պետք է հստակ նկարագրված լինեն։ Իմունագենության հետ կապված ռիսկերը նվազեցնելու նպատակով իրականացվող ընթացիկ գործողությունները նույնպես պետք է արտացոլվեն դեղապատրաստուկի բժշկական կիրառության մասին հրահանգում, այդ թվում՝ տեղեկություններն այն մասին, թե ինչպես հայտնաբերել եւ որոշել հակամարմինների նվազագույն մակարդակը, կանխել հակամարմինների ձեւավորումը եւ դրանց հետ կապված ոչ ցանկալի ռեակցիաները։

116. Թերապեւտիկ սպիտակուցների համար խիստ կարեւոր է լուծել պատրաստուկի նույնականացման եւ դրա այն սերիայի համարի հետ կապված բոլոր հարցերը, որը ենթադրաբար առաջացրել է ոչ ցանկալի ռեակցիա, ինչպես նաեւ հետագծելիությունը դեղագործական շուկայում։ Դա հատկապես կարեւոր է իմունագենության դրսեւորման հետ կապված ոչ ցանկալի ռեակցիաների համար՝ անկախ այն հանգամանքից, որ դրանք հայտնաբերվել են սովորական դեղազգոնության շրջանակներում եւ (կամ) դեղազգոնության մասով լրացուցիչ միջոցառումների շրջանակներում։ Բացի այդ՝ պետք է միջոցներ ձեռնարկվեն դեղագործական շուկայում հետագծելիության օպտիմալացման ուղղությամբ, մասնավորապես՝ դեղապատրաստուկի առեւտրային անվանման եւ սերիայի համարի մասին տեղեկությունների հավաքագրման ուղղությամբ։

9. Իմունագենության ծրագրի ռեզյումեն

117. Կենսաբանական դեղապատրաստուկի իմունագենության հետազոտությունների ինչպես պլանավորումը, այդպես էլ գնահատումը պահանջում է միջդիսցիպլինար մոտեցում։ Իմունագենության գնահատման հետ առնչություն ունեցող տվյալները բաշխվում են պատրաստուկի համար ներկայացվող գրանցման դոսյեի տարբեր բաժիններում։ Դրա հետ կապված՝ դիմումատուն ռեգիստրացիոն դոսյեում ներառում է իմունագենության մասով համալիր ռեզյումեն, այդ թվում՝ իմունագենությունն ուսումնասիրելու համար ընտրված ծրագրի հիմնավորումը։ Իմունագենությունն ուսումնասիրելու ծրագրի հակիրճ ռեզյումեն տեղադրում են ռեգիստրացիոն դոսյեի 2-րդ մոդուլի 2.7.2.4 բաժնում, իսկ ավելի մանրամասն տվյալները՝ ռեգիստրացիոն դոսյեի 5-րդ մոդուլի 5.3.5.3 բաժնում։ Ռեզյումեն պետք է լինի հակիրճ եւ պարունակի սույն կանոնների համապատասխան գլուխների եւ դրանց կից հավելվածների հղումները։

118. Ռիսկի գնահատմամբ ռեզյումեն պետք է արտացոլի դեղապատրաստուկի կենսական պարբերաշրանի ամբողջ ընթացքի հետազոտությունները եւ հետազոտությունների հիմնավորման համար պետք է օգտագործվի պատրաստուկի մշակման տարբեր փուլերում։

119. Ռիսկի գնահատումը կարող է վկայել ոչ ցանկալի իմունագենության դրսեւորմամբ պայմանավորված կողմնակի ռեակցիաների ցածր ռիսկի մասին։ Այնուամենայնիվ, իմունագենությունը պետք է ուսումնասիրվի վալիդացված մեթոդների օգտագործմամբ՝ սույն գլխի հավելվածին համապատասխան։ Այդ սխեմայից շեղումը (օրինակ՝ ցածր ռիսկով թերապեւտիկ սպիտակուցների մեկանգամյա դեղաչափերի կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս հակամարմինների չեզոքացնող հատկությունների մասով թեստավորման բացակայությունը) պետք է հիմնվորված լինի։ Ռիսկերի գնահատման հիման վրա անհրաժեշտ է լուծել իմունային պատասխանի լրացուցիչ բնութագրերի ուսումնասիրություն անցկացնելու մասին հարցը (օրինակ՝ հակամարմինների իզոտիպավորումը եւ էպիտոպների քարտեզավորումը), ինչպես նաեւ որոշվում է նմուշառման հաճախականությունը, անալիզի անցկացման ժամը եւ նպատակային պոպուլյացիայի ընտրությունը։

120. Իմունագենության ծրագրի ռեզյումեն ներառում է հետեւյալ բաժինները (եթե կիրառելի են)՝

ա) ռիսկի գործոնների վերլուծությունը․

բ) իմունագենության հետ կապված ռիսկի գնահատման ծրագիրը․

գ) իմունագենության գնահատման արդյունքները․

դ) իմունագենության հետ կապված ռիսկի (ռիսկերի) մասին եզրահանգումները։

121. Իմունագենության ծրագրի ռեզյումեի «Ռիսկի գործոնների վերլուծությունը» բաժինը ներառում է հետեւյալ ենթաբաժինները՝

ա) դեղապատրաստուկի (տվյալ խմբի դեղապատրաստուկների) կիրառման նախորդ փորձը

դեղապատրաստուկի էնդոգեն անալոգի առկայությունը․

կենդանիների մոդելների առկայությունը, որոնք թույլ են տալիս գնահատել իմունագենության պոտենցիալ հետեւանքները (օրինակ՝ էնդոգեն սպիտակուցի դուրսբերումը),

մոլեկուլի հակագենային հատվածների մասին տեղեկությունների առկայությունը,

արտադրողի կողմից պատրաստուկի իմունագենության դրսեւորումը նվազեցնելու համար ձեռնարկված միջոցները՝ մինչեւ կլինիկական հետազոտությունները եւ դրանք անցկացնելու ժամանակ,

բ) դեղապատրաստուկի ֆիզիկո-քիմիական եւ կառուցվածքային բնութագրերը՝

դեղապատրաստուկի ազդող նյութի մոլեկուլում նոր պոտենցիալ իմունագեն կառուցվածքների (օրինակ՝ մարդու օրգանիզմի համար օտարածին հաջորդականությունների) առկայությունը,

էքսպրեսող կառուցվածքը եւ հետտրանսլյացիոն պրոֆիլը (օրինակ՝ մարդուց տարբերվող գլիկոզիլացման պրոֆիլ (գլիկաններ դեղապատրաստուկի մոլեկուլի կազմում)),

կայունությունը եւ խառնուկները (օրինակ՝ ագրեգատների առկայությունը (տեսանելի եւ ոչ տեսանելի մասնիկներ)),

դեղապատրաստուկի բաղադրությունը (արտադրական բաղադրագիրը) եւ փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգը (օրինակ՝ հնարավոր խառնուկները եւ ալկալիացման հնարավորությունը),

գ) դեղազգոնության հատուկ միջոցների անհրաժեշտությունը` պայմանավորված դեղապատրաստուկի ներմուծման ուղու եւ (կամ) ներմուծման ձեւի հետ կապված լարվածությամբ (անհանգստությամբ),

դ) բուժառուի հետ կապված կամ հիվանդության բնույթով (պաթոգենեզ) պայմանավորված գործոնների գնահատումը.

իմունաբանական դիմակայունության կարգավիճակը (այդ թվում՝ հակվածությունն աուտոիմուն ռեակցիաներին, իմունաբանական դիմակայունության բացակայությունը (օրինակ՝ էնդոգեն սպիտակուցները կոդավորող գեների արատներ), ուղեկցող իմունամոդուլացնող թերապիա),

բուժառուի՝ նախկինում գոյություն ունեցող իմունիտետ (այդ թվում՝ «բնական» հակամարմիններ, հարակից սուբստանցիաներ պարունակող պատրաստուկներով ավելի վաղ անցկացված թերապիայով մակածված հակամարմիններ)։

122. Իմունագենության ծրագրի ռեզյումեի «Իմունագենության հետ կապված ռիսկի գնահատման ծրագիրը» բաժինը պետք է ներառի հետեւյալ ենթաբաժինները՝

ա) անալիզի ռազմավարություն կամ հետազոտության մեթոդոլոգիա՝

անալիզի մեթոդների ընտրության հիմնավորումը (այդ թվում՝ սքրինինգ, դրական արդյունքների հաստատում, հակամարմինների տիտրի որոշում, դրանց չեզոքացնող ակտիվության որոշում, հակամարմինների այլ բնութագրեր (օրինակ՝ իմունագլոբուլինների դասի եւ ենթադասի որոշում)),

որոշակի դեղապատրաստուկի համար ընտրված մեթոդների յուրօրինակությունը եւ զգայունությունը (այդ թվում՝ դրական հսկողության (հսկողությունների) ընտրությունը, հակամարմինների առկայության մասին վկայող շեմային արժեքի (այսինքն՝ սերոպոզիտիվ նմուշների համար շեմային արժեքի)) որոշումը,

դեղապատրաստուկի քանակական անալիզի մեթոդիկայի կայունությունն այլ թիրախների ազդեցության նկատմամբ (դեղապատրաստուկի նմուշում այլ հակածին-թիրախներների մնացորդային պարունակության՝ մեթոդիկայի զգայունության վրա ազդեցության բացակայությունը)

մատրիքսի էֆեկտը տարբեր պոպուլյացիաներում (արդյունքների խեղաթյուրումը՝ տարբեր պոպուլյացիաներում մատրիքսի ինտերֆերենցիայի հաշվին),

բ) իմունագենության գնահատման նկատմամբ մոտեցումը կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս (գնահատման դիզայնը)՝

նմուշառումը՝ իմունագենության թեստավորման համար

հսկողության տեւողության հիմնավորումը (այդ թվում՝ թերապիա անցկացնելու ժամանակաշրջանում, առանց թերապիայի, թերապիան ավարտելուց հետո)

դեղակինետիկա (այդ թվում` հակամարմինների հայտնաբերման անալիզի արդյունքների հնարավոր խեղաթյուրումը (ինտերֆերենցիա)՝ դեղապատրաստուկի որոշակի կոնցենտրացիայի հաշվին, դեղապատրաստուկի պարունակության շեմային մակարդակը՝ հակամարմինների հայտնաբերման մեթոդիկայի դիմակայունության հարաբերությամբ՝ թեստավորվող նմուշում դրա առկայության նկատմամբ (կամ դեղապատրաստուկի շեմային մակարդակը՝ հակամարմինների հայտնաբերման անալիզի արդյունքների վրա դեղաբանական ինտերֆերենցիայի նկատմամբ)),

դեղադինամիկայի, էֆեկտիվության եւ անվտանգության հետազոտություն (այդ թվում՝ պոտենցիալ հակամարմինների հայտնաբերման հաճախականության, տեւողության եւ (կամ) կայունության եւ կլինիկական նշանակալության հայտնաբերում, գերզգայունության ռեակցիաներ, աուտոիմուն ռեակցիաներ, դեղապատրաստուկի էֆեկտիվության նվազում, հումորալ պատասխանի տիպի (կայուն, տրանզիտորային) որոշում՝ հակամարմինների ձեւավորմամբ, եւ պոտենցիալ իմունամիջնորդավորված առանձին ախտանիշների եւ համախտանիշների հայտնաբերում՝ իմունալոգիայի մասով գիտական գրականությունում (հրապարակումներում) ընդունված սահմանումներին եւ եզրույթներին համապատասխան, հակամարմինների առկայության կլինիկական հետեւանքների կորելյացիայի գնահատում),

գ) ռիսկի գնահատման ազդեցությունը՝ իմունագենության ուսումնասիրման ծրագրի վրա։

123. Իմունագենության ծրագրի ռեզյումեի «Իմունագենության գնահատման արդյունքները» բաժինը պետք է ներառի հետեւյալ ենթաբաժինները՝

ա) իմունագենության գնահատումը կլինիկական հետազոտություններում (համեմատական իմունագենության գնահատումը՝ արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելու դեպքում եւ կենսանման դեղապատրաստուկ մշակելիս)՝

հակամարմինների հայտնաբերման հաճախականությունը (համեմատական գնահատականը)՝ ներառյալ չեզոքացնող հակամարմինները,

հակամարմինների տիտրերը եւ հայտնաբերման տեւողությունը (կայունությունը) (համեմատական գնահատական),

հակամարմինների ծավալուն բնութագիրը, եթե անհրաժեշտ է (օրինակ՝ իմմունոգլոբուլինների դասի որոշումը, խաչաձեւ ռեակտիվությունը՝ համապատասխան թերապեւտիկ կամ էնդոգեն սիտակուցներով),

բ) հակամարմինների ազդեցությունը (համեմատական գնահատականը) դեղապատրաստուկի դեղակինետիկայի, դեղադինամիկայի, անվտանգության եւ էֆեկտիվության վրա

գ) նախապես գոյություն ունեցող հակամարմինների ազդեցությունը դեղապատրաստուկի դեղակինետիկայի, դեղադինամիկայի, անվտանգության եւ էֆեկտիվության վրա։

124. Իմունագենության ծրագրի ռեզյումեի «Իմունագենության հետ կապված ռիսկի (ռիսկերի) մասին եզրահանգումները» բաժինը պետք է ներառի հետեւյալ ենթաբաժինները՝

ա) իմունագենության ազդեցությունը «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության վրա

բ) ռիսկերի կառավարման նկատմամբ մոտեցումները (ռիսկերի կատավարման հարցերը)՝

ռիսկի խմբի նույնականացումը

իմունագենության անվտանգ մակարդակի կամ դրսեւորման տիպի առկայությունը

պրեմեդիկացիայի, ուղեկցող թերապիայի անհրաժեշտությունը

ապաիմունիզացման հնարավորություն (իմունալոգիական դիմակայունության մակածման թերապիա)

ռիսկերի հայտնաբերման եւ մեղմացման (նվազեցման) միջոցները

գ) հետգրանցումային ժամանակաշրջանում ոչ ցանկալի ռեակցիաների՝ իմունագենության հետ փոխադարձ կապի գնահատումը (ռիսկերի կառավարման պլան)

Հավելված

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 25-րդ գլխի

**ՕՐԻՆԱԿ**

իմունագենության գնահատման ռազմավարության (մեթոդոլոգիայի)

Աղյուսակ 1

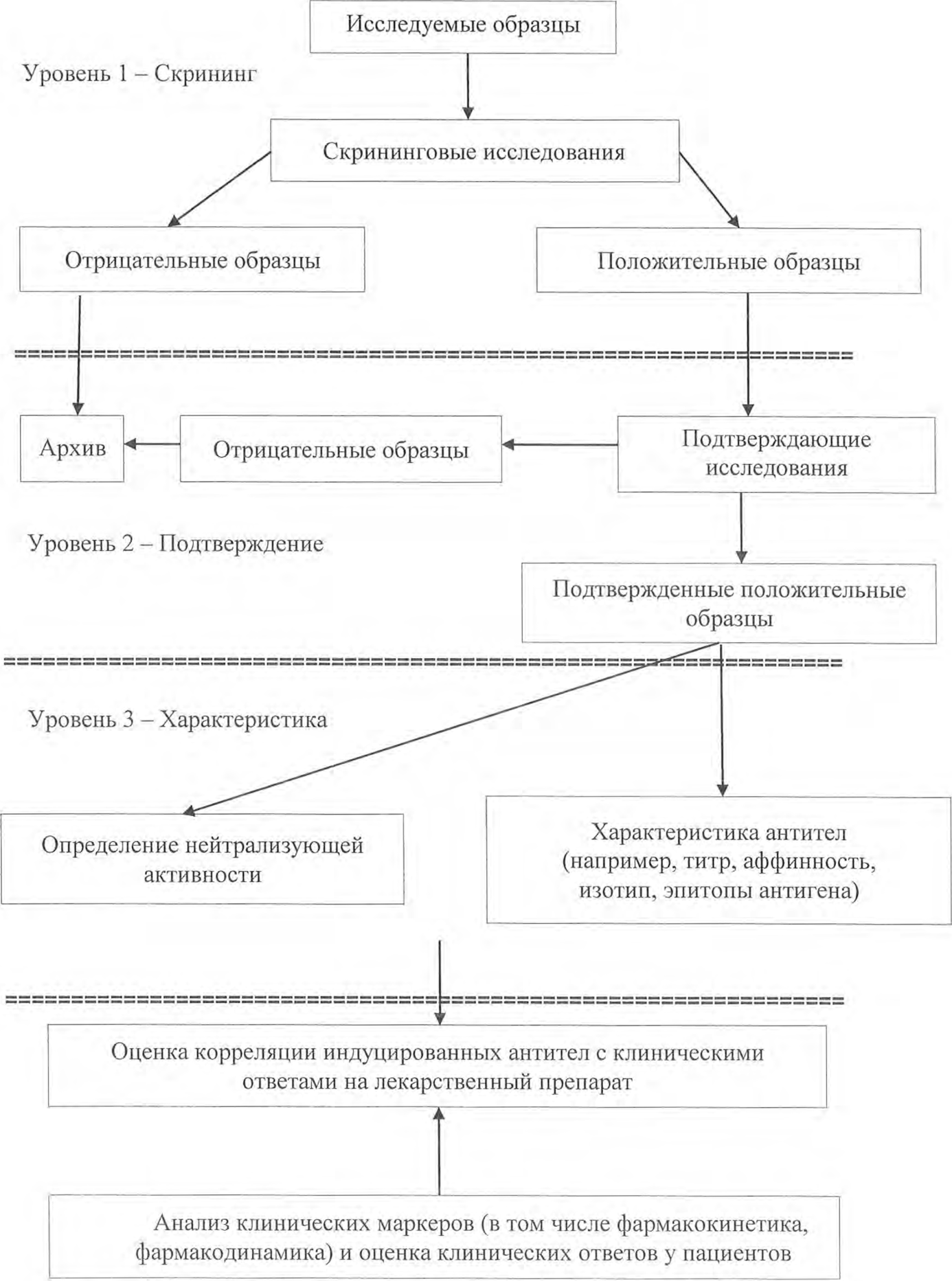
Հաճախ օգտագործվող սքրինինգային մեթոդները

| Մեթոդները (անալիզի տեսակները) | Առավելությունները | | | Թերությունները | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ուղղակի եւ անուղղակի իմունաֆերմենտային անալիզ (ELISA մեթոդ) | բարձր արտադրողականություն | | | հնարավոր ոչ սպեցիֆիկ կապակցում | |
| ոչ թանկ | | | պոտենցիալ բարձր ֆոնային արժեքներ | |
| օգտագործման դյուրություն եւ ավտոմատացման բարձր աստիճան | | | հակածնի անզգայացումը կարող է փոխել հակածնի կոնֆորմացիան եւ հանգեցնել էպիտոպների քողարկման | |
| պատրաստուկի՝ սպիտակուցի նկատմամբ բարձր դիմակայունություն՝ հեղուկ ֆազում | | | կարող են չհայտնաբերվել ցածրաֆինային հակամարմիններ | |
| ռեագենտների եւ սարքավորումների մատչելիություն | | | ցածր դիմակայունություն դեղապատրաստուկի սպիտակուցի նկատմամբ պինդ ֆազայով տարբերակի դեպքում պահանջվում են տեսակասպեցիֆիկ երկրորդային ռեագենտներ | |
| Ձեւափոխված (մոդիֆիկացված) իմունաֆերմենտային անալիզ (Bridging ELISA) | բարձր արտադրողականություն | | | հակածնի նշումը կարող է փոփոխել դրա հատկությունները | |
| ոչ թանկ | | | ցածրաֆինային հակամարմիններ կարող են չհայտնաբերվել | |
| օգտագործման դյուրություն եւ ավտոմատացման բարձր աստիճան | | | բարձր զգայունություն թերապեւտիկ պատրաստուկով, շիճուկային բաղադրիչներով ինտերֆերենցիայի նկատմամբ (օրինակ՝ հակամարմիններ մարդու Ig-ի նկատմամբ, բազմավալենտ թիրախներ) | |
| ֆոնային արժեքների ցածր մակարդակ | | |
| բարձր սպեցիֆիկություն (կրկնակի կապակցման հաշվին) | | |
| կարող են օգտագործվել միջտեսակային խաչաձեւ ռեակցիայի մեջ մտնող ռեագենտներ | | | կարող են չհայտնաբերվել IgG4 եւ IgM դասերի հակագեններ | |
| ռեագենտների եւ սարքավորումների մատչելիություն | | |  | |
| Էլեկտրաքեմիլյումինեսցենցիա (ուղղակի եւ (կամ) անուղղակի կապակցմամբ) | բարձր արտադրողականություն | | | առաջանում է հակածնի երկու կոնյուգատի անհրաժեշտություն (անուղղակի թեստում) | |
| մեծ դինամիկ տիրույթ | | |
| հակածնի նշումը կարող է փոփոխել դրա հատկությունները | |
| մատրիցայի նվազագույն ազդեցություն | | | զգայունություն թերապեւտիկ պատրաստուկով, շիճուկային բաղադրիչներով ինտերֆերենցիայի նկատմամբ (օրինակ՝ հակամարմիններ մարդու Ig-ի նկատմամբ, բազմավալենտ թիրախներ) | |
| բարձր դիմակայունություն պատրաստուկի սպիտակուցի նկատմամբ | | |
| հայտնաբերման ազդանշանը մշտական է TAG կոնյուգատի ակտիվությունը պահպանելու ժամանակահատվածում | | |
| կարող են չհայտնաբերվել IgG4 դասերի հակագեններ պահանջվում են հատուկ | |
| Ռադիոիմունապրեցիպիտացիայի մեթոդ | |  | սարքավորումներ եւ ռեագենտներ | |
| միջին արտադրողականություն | իզոտիպը կարող է լինել սպեցիֆիկ | |
| բարձր զգայունություն | կարող են չհայտնաբերվել ցածրաֆինային հակամարմիններ | |
| կարող է լինել խիստ սպեցիֆիկ |
| պահանջվում է ռադիոակտիվ նշանակիր հակածնի օգտագործում | |
| ոչ թանկ |
|  | ռադիոնշանակրի տրոհումը կարող է ազդել հակածնի կայունության վրա | |
| Մակերեսային պլազմոնային ռեզոնանս | | միջին արտադրողականությունը որոշում է կապակցման սպեցիֆիկությունը, իզոտիպը, հարաբերական աֆինությունը | հակածնի անզգայացումը կարող է փոխել թերապեւտիկ սպիտակուցը | |
| ռեգեներացման փուլը կարող է առաջացնել հակածնի դեգրադացիա | |
| հայտնաբերում է ցածր աֆինային եւ բարձր աֆինային հակամարմիններ | զգայունությունըցածր աֆինային եւ բարձր աֆինային հակամարմիններունը, ի | |
| բարձր-բարձր | բարձր արժեք | |
| դիմակայունություն պատրաստուկի սպիտակուցի նկատմամբ | պահանջվում են հատուկ սարքավորումներ եւ ռեագենտներ | |
| հակամարմիններ հայտնաբերելու համար ռեագենտներ չեն պահանջվում |  | |

Աղյուսակ 2

Հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվության որոշման մեթոդները

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Մեթոդները (անալիզի տեսակները) | Առավելությունները | Թերությունները |
| Կենսաբանական մեթոդները՝ բջջային կուլտուրաների օգտագործմամբ | Որոշում է պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմն արտացոլող ֆունկցիոնալ հատկությունները | համեմատաբար աշխատատար է՝ հնարավոր է բարդ դիզայն |
| փոփոխականության բարձր հաճախականություն |
| արդյունքը, որպես կանոն, կորելացնում են կլինիկական պատասխանի հետ | ենթակա է շիճուկային մատրիքսային էֆեկտների եւ ինտերֆերենցիայի այլ գործոնների ազդեցությանը |
|  | զգայունությունն ինտերֆերենցիայի նկատմամբ՝ պատրաստուկի հաշվին |
|  | վալիդացիան կարող է լինել դժվար իրագործելի՝ բջջային գծերի, ռեագենտների եւ այլնի օգտագործման հաշվին |
| Լիգանդների մրցակցային կապակցման մեթոդ | արագ պարզ դիզայն | հակածնի նշումը կարող է փոխել դրա հատկությունները |
| համեմատաբար հեշտ իրագործելի | զգայունությունն ինտերֆերենցիայի նկատմամբ՝ պատրաստուկի հաշվին |
| չի պահանջվում բջջային կուլտուրաների օգտագործում |
| թույլ չի տալիս գնահատել իրական ֆունկցիոնալ ակտիվությունը |
| մշակման եւ վալիդացման դյուրություն |
|  | կարող է չկորելացվել կլինիկական պատասխանի հետ |



Նկար. Իմունագենության գնահատման ռազմավարության օրինակ

Հետազոտվող նմուշներ

Սքրինինգային հետազոտություններ

Դրական նմուշներ

Բացասական նմուշներ

Մակարդակ 1՝ Սքրինինգ

Արխիվ

Բացասական նմուշներ

Մակարդակ 2՝ Հաստատում

Մակարդակ 3՝ Բնութագրում

Հաստատված դրական նմուշներ

Չեզոքացնող ակտիվության որոշում

Հաստատող հետազոտություններ

Հակամարմինների բնութագիրը (օրինակ՝ հակագենի տիտրը, աֆինությունը, իզոտիպը, էպիտոպը)

Ինդուկցված հակամարմինների՝ դեղապատրաստուկին կլինիկական պատասխանների հետ կորելյացիայի գնահատում

Կլինիկական մարկերների անալիզ (այդ թվում՝ դեղակինետիկ, դեղադինամիկ) և բուժառուի կլինիկական պատասխանների գնահատում

Գլուխ 26. Ռեկոմբինանտային եւ մարդու արյան պլազմայից ստացված IX գործոնի դեղապատրաստուկների կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ցուցումներ

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն գլուխը պարունակում է կլինիկական փաստաթղթերի բաժնի նյութերի ձեւավորման ցուցումներ, որոնք պետք է ներառվեն հեմոֆիլիա В-ով տառապող բուժառուների շրջանում արյունահոսությունների բուժման եւ կանխարգելման համար նախատեսված՝ ռեկոմբինանտային ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի հիման վրա կամ մարդու արյան պլազմայից ստացված՝ արյան մակարդման IX գործոնի դեղապատրաստուկների (այսուհետ՝ IX գործոնի պատրաստուկներ) գրանցման համար ներկայացվող գրանցման դոսյեում, եւ մինչեւ IX գործոնի պատրաստուկների գրանցումը եւ հետգրանցումային շրջանում կլինիկական հետազոտությունների անցկացման կանոնների մասով ցուցումներ: Առանձին դիտարկվում են նախկինում գրանցված IX գործոնի պատրաստուկների արտադրական գործընթացում էական փոփոխությունների կատարմանն առնչվող հարցերը:

2. Սույն գլխի նպատակը IX գործոնի պատրաստուկների գրանցման համար ներկայացվող կլինիկական հետազոտությունների նյութերին ներկայացվող ներդաշնակեցված պահանջների ձեւավորումն է:

3. Ռեկոմբինանտային IX գործոնի եւ մարդու արյան պլազմայից ստացվող IX գործոնի դեղակինետիկ պարամետրերի համեմատությունը ցույց է տվել, որ կիսադուրսբերման փուլերը գրեթե նույնական են, մինչդեռ in vivo վերականգնումը վիճակագրորեն տարբերվում էր: Ռեկոմբինանտային IX գործոնի՝ պլազմային IX գործոնի համեմատ ցածր վերականգնումը կապված է սուլֆատացման տարբերության եւ ռեկոմբինանտային IX գործոնի ֆոսֆորիլացման բացակայության հետ:

4. Գրանցման դոսյեի նյութերում պետք է ներառվեն տարբեր տարիքային խմբերի բուժառուների մասնակցությամբ անցկացված՝ իմունագենության եւ այլ անցանկալի ռեակցիաների տեսանկյունից անվտանգության եւ արդյունավետության գնահատման կլինիկական հետազոտությունների տվյալները: IX գործոնի պատրաստուկի տեսակով պայմանավորված՝ անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություններ նախկինում բուժում չստացած բուժառուների շրջանում՝ բուժառուների այդ առանձնահատուկ պոպուլյացիայի շրջանում անվտանգությունը եւ արդյունավետությունն ուսումնասիրելու նպատակով: IX գործոնի պատրաստուկների մասով անհրաժեշտ է ուսումնասիրել դեղապատրաստուկի թրոմբոգեն ներուժը:

5. Սույն գլխում բերված IX գործոնի պատրաստուկների գրանցման համար անհրաժեշտ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման մասով ցուցումները վերաբերում են՝

որպես նոր դեղապատրաստուկներ գրանցման համար հայտագրված դեղապատրաստուկներին.

նախկինում գրանցված դեղապատրաստուկներին, որոնց արտադրական գործընթացում կատարված են զգալի փոփոխություններ (օրինակ՝ վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման լրացուցիչ փուլեր կամ մաքրման նոր եղանակներ):

6. Սույն գլխում նկարագրված կլինիկական հետազոտությունները պետք է կատարվեն Եվրասիական տնտեսական միության պատշաճ կլինիկական գործելակերպի կանոնների պահանջներին համապատասխան:

7. Կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ անվտանգության եւ արդյունավետության գնահատման ընդհանուր սկզբունքներն արտացոլված են սույն գլխի 2-րդ եւ 3-րդ բաժիններում: Նոր դեղապատրաստուկների եւ արդեն գրանցված այն դեղապատրաստուկների մշակման առանձնահատկությունների մասին տեղեկությունները, որոնց արտադրական գործընթացում կատարվել են զգալի փոփոխություններ, ներառված են սույն գլխի հաջորդ բաժիններում:

8. Որոշակի առանձնահատկություններ (օրինակ՝ կիսադուրսբերման երկարատեւ փուլ) ունեցող IX գործոնի պատրաստուկների համար պահանջվում է կլինիկական հետազոտության մոդիֆիկացում, կլինիկական հետազոտությունների դիզայնը տվյալ դեպքում անհրաժեշտ է նախապես համաձայնեցնել անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) հետ:

9. Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ IX գործոնի պատրաստուկների, ռեկոմբինանտային եւ արյան պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկի դեղակինետիկան տարբերվում է: Դեղակինետիկ պարամետրերի համեմատական հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ IX գործոնի, ռեկոմբինանտային եւ արյան պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկի կիսադուրսբերման փուլը գործնականում նույնական է, մինչդեռ IX գործոնի in vivo ակտիվության վերականգնման ցուցանիշները դեղապատրաստուկների ինֆուզիայից հետո վիճակագրորեն էականորեն տարբերվում են: Արյան պլազմայից ստացված IX գործոնի հետ համեմատած՝ ռեկոմբինանտային IX գործոնի in vivo ակտիվության վերականգնման դիտարկվող առավել ցածր մակարդակը բացատրվում է Ser158 մնացորդի ֆոսֆորիլացման բացակայությամբ եւ ռեկոմբինանտային IX գործոնում Tyr155 սուլֆատացման ցածր մակարդակով:

10. Սույն գլխի 6-րդ բաժնում բերված են նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման մասով ցուցումները՝ բուժառուների այդ կոնկրետ պոպուլյացիայի բուժման դեպքում IX գործոնի պատրաստուկների անվտանգության եւ արդյունավետության գնահատման համար: Տվյալ հետազոտությունների անցկացման պայմանները կախված են IX գործոնի հետազոտվող պատրաստուկի տիպից:

11. IX գործոնի պատրաստուկների կլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող մանրամասն պահանջները ներկայացված են սույն գլխի թիվ 1 - 3 հավելվածներում:

12. Սույն գլխի դրույթները վերաբերում են այն կլինիկական հետազոտությունների հարցերին, որոնք պետք է անցկացվեն IX գործոնի պատրաստուկների գրանցումից առաջ եւ հետո: IX գործոնի պատրաստուկների որակի գնահատմանը վերաբերող հարցերը չեն դիտարկվում սույն գլխում:

13. Մանկական պոպուլյացիայում հետազոտություններ անցկացնելիս կլինիկական հետազոտության հայտատուն պետք է դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության մարմինների ակտերի եւ մանկաբուժական գործելակերպում հետազոտությունների կազմակերպման մասով կատարի անդամ պետությունների օրենսդրության պահանջները:

2. Արդյունավետության գնահատումը

14. Հեմոֆիլիա В-ով տառապող բուժառուների բուժման համար օգտագործվող IX գործոնի պատրաստուկների արդյունավետությունն անհրաժեշտ է հաստատել կլինիկական հետազոտություններում, որոնք պետք է մինչ դրանց գրանցումը անցկացվեն: Պարտադիր պայման է հետագա հետգրանցումային հետազոտությունների անցկացումը լրացուցիչ կլինիկական տվյալների հավաքագրման եւ երկարաժամկետ հեռանկարում նախագրանցումային կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների համաձայնեցման ապահովման եւ IX գործոնի պատրաստուկների ռուտինային կիրառման համար:

15. IX գործոնի պատրաստուկների կլինիկական գնահատման ժամանակ ի սկզբանե հետազոտում են հիմնական ազդող գործոնի դեղակինետիկան: IX գործոնի նոր պատրաստուկի դեղակինետիկ պարամետրերի գնահատման համար առավել կարեւոր են հետեւյալ սուրոգատ վերջնակետերը՝

գործոնի ակտիվության վերականգնման ցուցանիշը.

կիսադուրսբերման փուլը, կորի տակ ընկած մակերեսը (AUC).

քլիրենսը:

16. IX գործոնի պատրաստուկով բուժման արդյունավետության գնահատումը ձեւավորվում է կանխարգելիչ արդյունավետության գնահատումից՝ սպոնտան արյունահոսությունների կանխարգելման համար նախատեսված պատրաստուկի պարբերական օգտագործման դեպքում, ինչպես նաեւ թերապեւտիկ արդյունավետության գնահատումից՝ արդեն զարգացած արյունահոսությունների դադարեցման համար ըստ պահանջի դրա օգտագործման դեպքում: Գնահատումն անցկացվում է ինչպես իրենց իսկ բուժառուների, այնպես էլ բուժող բժշկի կողմից՝ պատրաստուկի առնվազն 50-օրյա ներմուծման շրջանում:

3. Անվտանգության գնահատումը

17. IX գործոնի պատրաստուկների անվտանգության հարցերը ներառում են վիրուսային անվտանգության, իմունագենության եւ այլ անցանկալի ռեակցիաների գնահատումը: Ռեկոմբինանտային պատրաստուկների արտադրման ժամանակ ոչ մարդկային բջջային գծերի օգտագործումը բարձրացնում է դրանցում տարբեր աղտոտիչների առկայության հավանականությունը: Բացի այդ՝ հետերոլոգիկ սպիտակուցների պոտենցիալ բացակայությունը բարձրացնում է այդ դեղապատրաստուկների իմունագեն ներուժը: Հնարավոր է հետերոլոգիկ սպիտակուցների (օրինակ՝ սպիտակ մկան, խոշոր եղջերավոր անասունների կամ գերմանամկան սպիտակուցների) նկատմամբ գերզգայունության ռեակցիաների զարգացում: Թրոմբոգենությունը (թրոմբագոյացման զարգացման ռիսկը) նույնպես պետք է դիտարկվի որպես անվտանգության պոտենցիալ խնդիր:

4. Անցանկալի ռեակցիաները

18. IX գործոնի պատրաստուկ ստացող բոլոր բուժառուների մոտ կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու ժամանակ պետք է գնահատվեն անվտանգության պարամետրերը՝ ներառյալ կենսապես կարեւոր ցուցանիշների վրա դեղապատրաստուկի ազդեցության գնահատումը: Կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ դրսեւորված բոլոր անցանկալի ռեակցիաները պետք է գրանցվեն եւ վերլուծվեն դրանց առաջացման պատճառի, դրսեւորման ծանրության եւ սպասելիության մասով:

19. IX գործոնի պատրաստուկի ցանկացած կիրառման հետ կապված բոլոր անցանկալի ռեակցիաները ենթակա են գրանցման, իսկ դրանց մասին տեղեկությունները պետք է, Դեղազգոնության գործելակերպի կանոնների պահանջներին համապատասխան, փոխանցվեն անդամ պետության լիազորված մարմնին:

20. IX գործոնի պատրաստուկի տեսակով պայմանավորված՝ հետերոլոգիկ սպիտակուցների (օրինակ՝ սպիտակ մկան, խոշոր եղջերավոր անասունների կամ գերմանամկան սպիտակուցների) նկատմամբ գերզգայունության ռեակցիաների զարգացումը կարող է դրսեւորվել համապատասխան անցանկալի ռեակցիաների տեսքով, որոնք անհրաժեշտ է գրանցել: Հետազոտությունների բոլոր արձանագրությունները պետք է գերզգայունության ռեակցիաների մասով համապատասխան տվյալների հավաքագրման համար հարցաթերթ (գրանցման ձեւ) ներառեն:

5. Վիրուսների եւ այլ տրանսմիսիվ ազդակների մասով անվտանգությունը

5.1. Ռեկոմբինանտային դեղապատրաստուկները

21. Վիրուսային աղտոտման մասով ռեկոմբինանտային դեղապատրաստուկների անվտանգությունն ապահովվում է արտադրության գործընթացում վիրուսների փորձարկման եւ արտադրական գործընթացում վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման փուլերի ներդրման միջոցով՝ սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան:

5.2. Մարդու արյան պլազմայից ստացված IX գործոնի դեղապատրաստուկները

22. Արտադրողները պետք է ապահովեն մարդու արյան պլազմայից ստացվող դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգությունը` ներառյալ IX գործոնի պատրաստուկները, դոնորների ընտրության, անհատական դոնացիաների եւ արյան պլազմայի պուլերի՝ ինֆեկցիաների սպեցիֆիկ մարկերների մասով փորձարկման, ինչպես նաեւ արտադրության գործընթացում վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման արդյունավետ փուլերի ներառման միջոցով: Վիրուսային անվտանգության ապահովմանը վերաբերող համանման սկզբունքները պետք է կիրառվեն բոլոր տրանսմիսիվ ազդակների, այդ թվում՝ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազդակների նկատմամբ եւ այլ պոտենցիալ պաթոգեններ: Սույն կանոնների 2-րդ եւ 3-րդ գլուխներում բերված վիրուսային անվտանգության ապահովման պահանջները տարածվում են դեղապատրաստուկների տվյալ խմբի վրա:

23. Արտադրության մեջ օգտագործվող սույն կանոնների 2-րդ եւ 3-րդ գլուխներում նշված վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման եղանակները ներկայումս համարվում են բարձր արդյունավետ եւ ապահովում են թաղանթավոր վիրուսների լայն սպեկտրի նկատմամբ դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգությունը: Այս առնչությամբ կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս թաղանթավոր վիրուսների նկատմամբ դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգության գնահատում չի պահանջվում:

24. Արտադրության գործընթացում օգտագործվող սույն կանոնների 2-3-րդ գլուխներում նշված վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման եղանակներն անթաղանթ վիրուսների, ինչպես օրինակ՝ հեպատիտ А վիրուսի եւ պարվովիրուս В19-ի նկատմամբ ունենորոշակի սահմանափակումներ: Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս ներկայումս պատշաճորեն չի կարող գնահատվել անթաղանթ վիրուսների նկատմամբ մարդու արյան պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկների անվտանգությունը:

25. Հայտատուն պետք է ներկայացնի կլինիկական հետազոտություններում մարդու արյան պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկով բուժում անցած բուժառուների մասին առկա բոլոր տվյալները:

26. Հետազոտության ավարտից հետո բուժառուների նկատմամբ հսկողությունը պետք է շարունակվի՝ ընդունված կլինիկական գործելակերպին համապատասխան: Պետք է մշակվեն անվտանգության համար ռիսկերի մասին տեղեկություններ եւ անցանկալի ռեակցիաների մասին հաշվետվությունների կազմանն ուղղված միջոցառումների նկարագրություն պարունակող տեղեկատվական համակարգ: Հայտատուն նույնպես պետք է հաստատի, որ մշակվել եւ գործում է մարդու արյան պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկ ընդունած բուժառուների մասին տեղեկությունների հավաքագրման համակարգը, որը թույլ է տալիս արագ արձագանքել բուժառուի վարակման մասին ցանկացած հաղորդան՝ դրա պատճառի հետագա լիարժեք քննությամբ:

5.3. Մարդու արյան պլազմայից ստացված IX գործոնի դեղապատրաստուկների իմունագենությունը

27. IX գործոնի պատրաստուկների իմունագենությունը պետք է մինչ դրա գրանցումը հետազոտվի եւ հաստատվի հետազոտության արդյունքներով հետգրանցումային շրջանում:

28. Հեմոֆիլիա В-ով հիվանդանալը նկատվում է մոտ 4 անգամ հազվադեպ, քան հեմոֆիլիա А-ովը: IX գործոնի ներմուծումից հետո հեմոֆիլիա В-ով տառապող բուժառուների շրջանում ինհիբիտորների ձեւավորման հաճախականությունը ցածր է հեմոֆիլիա А-ով տառապող բուժառուների շրջանում ինհիբիտորների հայտնաբերման հաճախականության հետ համեմատած: IX գործոնի ինհիբիտորները հայտնաբերվում են հեմոֆիլիա В-ի ծանր ձեւով տառապող մոտ 4% բուժառուների շրջանում: Պարզվել է, որ ինհիբիտորների ձեւավորումը սովորաբար ասոցացվում է IX գործոնի գենի լրիվ ոչնչացմամբ (դելեցիայով): IX գործոնի պատրաստուկների իմունագենության գնահատումը, որտեղ կիրառելի է, անցկացվում է նույն սկզբունքների հիման վրա, որոնք կիրառվում են հեմոֆիլիա А-ի բուժման համար արյան մակարդման VIII գործոնի պատրաստուկի կլինիկական հետազոտությունների անցկացման համար:

29. Ի տարբերություն հեմոֆիլիա А-ի՝ հեմոֆիլիա В-ով տառապող բուժառուների շրջանում հաճախ զարգանում են ինհիբիտորների ձեւավորման հետ ասոցացվող IX գործոնի պատրաստուկների նկատմամբ անաֆիլակտիկ ռեակցիաներ: IX գործոնը չեզոքացնող հակամարմինների գոյացումը նվազեցնում է բուժման արդյունավետությունը, ինչը պահանջում է IX գործոնի ներմուծվող դոզաների քանակության մշտական ավելացում կամ իմունոլոգիական տոլերանտության ինդուկցիայի համար պատրաստուկի շատ մեծ դոզաների ներմուծում: Բժշկական գիտական գրականության մեջ առկա է պատրաստուկի նկատմամբ իմունոլոգիական տոլերանտության ձեւավորման նպատակով անցկացվող թերապիայի դեպքում անաֆիլակտիկ ռեակցիաների, ինչպես նաեւ նեֆրոտիկ համախտանիշի զարգացման մասին տեղեկություններ: Նշված խնդիրները վերաբերում են ինչպես պլազմայից ստացվող պատրաստուկներին, այնպես էլ ռեկոմբինանտային IX գործոնի պատրաստուկներին:

30. Անաֆիլակտիկ ռեակցիաների զարգացմամբ բուժառուների կամ այն բուժառուների շրջանում, որոնց շրջանում հայտնաբերվել են IX գործոնի նկատմամբ ինհիբիտորներ, անհրաժեշտ է համապատասխան մեթոդների կիրառման միջոցով անցկացնել IX գործոնի նկատմամբ Е կամ G (IgE, IgG) դասի սպեցիֆիկ իմունոգլոբուլինների որոշում:

5.4. IX գործոնի դեղապատրաստուկների թրոմբոգենությունը

31. Պլազմայից ստացվող IX գործոնի այն պատրաստուկներով բուժումը, որոնք պարունակում են II, VII եւ X գործոնները, կարող են առաջացնել թրոմբոզներ: IX գործոնի պատրաստուկները, որոնք բնութագրվում են մաքրման առավել բարձր աստիճանով, դրսեւորում են թրոմբոէմբոլիտիկ բարդությունների զարգացման պակաս ռիսկ: IX գործոնի նոր պատրաստուկների կլինիկական հետազոտությունները պետք է ներառեն մակարդման ակտիվացման մարկերների (1 + 2 պրոթրոմբինի ֆրագմենտների, թրոմբին-հակաթրոմբին (ԹՀԹ) եւ D-դիմերների համալիրների) որոշումը արյունահոսության բացակայության շրջանում՝ ինֆուզիայից առաջ եւ հետո բուժառուներից վերցված նմուշներում համապատասխան թեստերի օգտագործման օգնությամբ: Նշված հետազոտությունները պետք է կատարվեն դեղակինետիկ հետազոտությանը մասնակցող բուժառուների շրջանում: Թրոմբոզների զարգացման ռիսկի կլինիկական գնահատումը պետք է անցկացվի անվտանգ, օբյեկտիվ եղանակներով, առնվազն 5 բուժառուների շրջանում, որոնց պահանջվել է առնվազն 10 վիրաբուժական միջամտություն:

6. Որպես նոր դեղապատրաստուկներ հայտագրվող՝ IX գործոնի դեղապատրաստուկների գրանցման մասով կլինիկական հետազոտությունների մասին փաստաթղթեր ներկայացնելը

32. Սույն բաժնի դրույթները կիրառվում են գրանցման հայտագրված IX գործոնի ռեկոմբինանտային եւ պլազմային պատրաստուկների նկատմամբ:

6.1. Կլինիկական հետազոտություններին   
վերաբերող ընդհանուր դրույթները

33. Հաշվի առնելով այն, որ հեմոֆիլիա В-ն վերաբերում է օրֆանային հիվանդություններին, հետգրանցումային հետազոտությունների արդյունքները բավարար չեն IX գործոնի պատրաստուկներով թերապիայի բոլոր ասպեկտների՝ հատկապես իմունագենության հետ կապված անվտանգության գնահատման համար:

34. Այս առնչությամբ լրացուցիչ կլինիկական տվյալների հավաքագրման եւ երկարաժամկետ հեռանկարում նախագրանցումային կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների եւ ռուտինային կիրառման համաձայնեցման ապահովման համար պետք է անցկացվեն IX գործոնի պատրաստուկի հետգրանցումային հետազոտություններ:

35. Նախագրանցումային կլինիկական հետազոտություններում պետք է ընդգրկվի առնվազն 40 բուժառու: Բուժառուների նշված քանակությունը օպտիմալ է IX գործոնի պատրաստուկի անվտանգության եւ արդյունավետության գնահատման համար անհրաժեշտ կլինիկական տվյալների եւ օրֆանային հիվանդությամբ տառապող բուժառուների հասանելիության հարաբերակցության մասով: Ակնկալվում է, որ բուժառուների նշված քանակությունը բավարար կլինի անվտանգության ընդհանուր ասպեկտների մասին հավաստի տեղեկություններ ստանալու եւ պատրաստուկի՝ IX գործոնի մակարդակը վերականգնելու եւ հեմոստազի հասնելու, դադարեցնելու զարգացած, ինչպես նաեւ սպոնտան արյունահոսությունները կանխելու ունակության տեսանկյունից IX գործոնի պատրաստուկի կլինիկական կիրառման արդյունավետությունը ցուցադրելու համար:

36. Հաշվի առնելով այն, որ նախագրանցումային հետազոտություններում մասնակցում են սահմանափակ քանակությամբ բուժառուներ, հիմնականում անվտանգության ասպեկտներին վերաբերող լրացուցիչ տեղեկությունները պետք է ստացվեն հետգրանցումային հետազոտություններ անցկացնելիս:

37. IX գործոնի պատրաստուկների կլինիկական մշակումը պետք է հիմնվի կլինիկական հետազոտություններում մասնակցող բուժառուների ընտրության հարցում փուլային մոտեցման վրա՝ ապահովելու համար չափահաս բուժառուների եւ բարձր տարիքի երեխաների վրա պատրաստուկի կլինիկական գնահատման հավանականությունը՝ մինչ հետազոտության մեջ կներգրավվեն ցածր տարիքի երեխաներ: Հետազոտության ենթակա սկզբնական տարիքային խումբ (կոհորտ) են համարվում նախկինում բուժում ստացած 12-ից բարձր տարիքի բուժառուները: Դեղակինետիկան, անվտանգությունը եւ արդյունավետությունը պատրաստուկի առնվազն 50-օրյա ներմուծում ստացած նախկինում բուժում ստացած 12 եւ բարձր տարիքի 10 բուժառուի գնահատելուց հետո հնարավոր է 0-ից 12 տարեկան երեխաների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտության անցկացման նախաձեռնում: 0-ից 12 տարեկան երեխաների կլինիկական հետազոտությունները պետք է սկսվեն դեղակինետիկայի ուսումնասիրմամբ՝ 20 բուժառուներից յուրաքանչյուրին պատրաստուկի առնվազն 50-օրյա ներմուծման անվտանգության եւ արդյունավետության հետագա հետազոտմամբ: Դեղակինետիկ պարամետրերի, անվտանգության եւ արդյունավետության պրոֆիլի գնահատման արդյունքները պետք է ստացվեն IX գործոնի պատրաստուկի նախագրանցումային հետազոտությունների շրջանակներում:

38. Մանկական պոպուլյացիայում հետազոտություններ անցկացնելիս կլինիկական հետազոտության հայտատուն պետք է կատարի դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության մարմինների ակտերի եւ մանկաբուժական պրակտիկայում հետազոտությունների կազմակերպման մասով անդամ պետությունների օրենսդրության պահանջները:

39. Նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունները պետք է անցկացվեն ռեկոմբինանտային IX գործոնի հիման վրա բոլոր նոր դեղապատրաստուկների (in vivo IX գործոնի հատկությունների (օրինակ՝ դեղակինետիկայի պարամետրերի) փոփոխության նպատակով կատարված դրա մոլեկուլի նոր գենետիկ կոնստրուկցիաների կամ մոդիֆիկացիաների հիման վրա պատրաստուկների) մշակման ժամանակ: Նման հետազոտություններ նույնպես անցկացվում են կիրառման սահմանափակ փորձ ունեցող ռեկոմբինանտային սպիտակուցի (օրինակ՝ բջիջների նոր գծի) ստացման նոր եղանակների կիրառմամբ պատրաստված IX գործոնի պատրաստուկների համար:

40. Նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մասով տվյալների բացակայությունն անհրաժեշտ է նշել դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի 4.2 բաժնում: Դեղաչափը եւ կիրառման եղանակը չեն ներառվում IX գործոնի պատրաստուկի բժշկական կիրառման հրահանգում այնքան ժամանակ, մինչեւ չներկայացվեն պատրաստուկի առնվազն 50-օրյա ներմուծում ստացած, նախկինում բուժում ստացած բուժառուների մասով անվտանգության եւ արդյունավետության գնահատման արդյունքները:

41. Պլազմայից ստացված IX գործոնի պատրաստուկների դեպքում (օրինակ՝ արտադրության նոր եղանակների կիրառմամբ) նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մասնակցությամբ հետազոտությունների կարիքը դիտարկվում է առանձին՝ յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում:

42. Պայմանավորված պոպուլյացիայով եւ հետազոտության նպատակներով հետազոտության դիզայնի եւ գնահատվող պարամետրերի ընտրության հարցերը բերված են սույն գլխի թիվ 1-ին եւ 2-րդ հավելվածներում:

6.2. IX գործոնի պատրաստուկի ակտիվության որոշումը

43. IX գործոնի որոշման համար կիրառվող մի քանի մեթոդիկաների առկայության առնչությամբ պատրաստուկի ակտիվության գնահատվող ցուցանիշների արժեքները կարող են զգալիորեն տարբերվել՝ պայմանավորված օգտագործվող մեթոդով, ռեագենտներով եւ ստանդարտ նմուշներով: Կիրառվող մեթոդի հետ կապված այդ անհամապատասխանությունները կարող են ազդել ինչպես պատրաստի դեղապատրաստուկի մակնշման, այնպես էլ հետինֆուզիոն նմուշների մշտադիտարկման արդյունքների վրա:

44. IX գործոնի ակտիվության նշումը պետք է կատարվի Թրոմբոզի եւ Հեմոստազի միջազգային ընկերության (ISTH) «VIII եւ IX գործոնների կոնցենտրատների ակտիվությունը նշելու մասով առաջարկություններում» առաջարկված մեթոդիկային համապատասխան: IX գործոնի նոր պատրաստուկները բնութագրելիս անհրաժեշտ է կատարել Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության IX գործոնի ստանդարտ նմուշի հետ համեմատած վերլուծվող նմուշով պայմանավորված՝ ակտիվության որոշման մեթոդիկաներ: Եթե դիտվում են ակտիվության ցուցանիշների էական շեղումներ (այսինքն՝ վերլուծվող ցուցանիշների փոփոխականությունը կապված է վերլուծական մեթոդիկայի առանձնահատկությունների հետ), ապա անհրաժեշտ է ապացուցել, որ ակտիվության որոշման համար ընտրված մեթոդիկան ապահովում է in vitro եւ in vivo թեստերում պատրաստուկների ֆունկցիոնալ ակտիվության մակարդակների համեմատման միջոցով նախկինում գրանցված չմոդիֆիկացված համապատասխան դեղապատրաստուկի հետ համադրելիությունը: Ռիսկերի կառավարման առումով պետք է արտացոլվեն պլազմայում պատրաստուկի մակարդակի լաբորատոր ցուցանիշների հետագա մշտադիտարկմանը վերաբերող հարցերը: Համապատասխան տեղեկությունները պետք է հասցվեն տվյալ պատրաստուկի սպառողներին ի գիտություն:

6.3. Նախկինում բուժում ստացած 12 եւ բարձր տարիքի բուժառուներին հետազոտելիս արդյունավետության գնահատումը

Դեղակինետիկ հետազոտությունները

45. Դեղակինետիկ հետազոտությունները պետք է անցկացվեն հեմոֆիլիա В-ով (IX գործոնի ակտիվություն 2%) տառապող՝ նախկինում բուժում ստացած (պատրաստուկի ավելի քան 150-օրյա ներմուծում ստացած) առնվազն 12 բուժառուի մասնակցությամբ, որոնք իմունակոմպետենտ են (այսինքն՝ առանց իմունային անբավարարության դրսեւորումների) (ՄԻԱՎ-ով վարակված բուժառուների շրջանում CD4+լիմֆոցիտների պարունակությունը պետք է կազմի 200 բջիջ/մկլ-ից ավելի): Հետազոտության ժամանակ պետք է գնահատվեն հետեւյալ ցուցանիշները՝

գործոնի ակտիվության վերականգնման աճող մակարդակը.

*in vivo* կիսադուրսբերման փուլը.

կորի տակ ընկած մակերեսը (AUC) եւ քլիրենսը:

46. Հետազոտվող բուժառուների մոտ չպետք է դիտվեն սպոնտան (ինքնաբեր) արյունահոսություններ եւ պետք է բացակայեն ինհիբիտորները: Բուժառուները չպետք է լինեն 12 տարեկանից ցածր եւ չպետք է ինֆուզիոն եղանակով առնվազն 4 օրվա ընթացքում ստանան IX գործոնի ցանկացած պատրաստուկ: Գնահատելու համար բուժառուի անհատական պատասխանը՝ մինչ IX գործոնի նոր պատրաստուկի առաջին ներմուծումը, անհրաժեշտ է վերլուծել IX գործոնի նախորդ պատրաստուկի դեղակինետիկայի մասին տեղեկությունները («պատմական վերահսկման» տվյալները) կամ պատրաստուկի ակտիվության վերականգնման եւ կիսադուրսբերման փուլի մասին վերջին տվյալները): Արյան նմուշներն անհրաժեշտ է վերցնել անմիջականորեն՝ մինչ IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծումը 50 - 75 ՄՄ/կգ դեղաչափով (ելակետային մակարդակ) 10-15րոպե անց (ժամանակը վերաբերում է ինֆուզիայի ավարտից հետո միջակայքին), 30 րոպե եւ 1 ժամ անց: Նմուշառման լրացուցիչ ժամկետները ներառվում են ինֆուզիայից 3, 6, 9, 24, 48 եւ 50 ժամ հետո: 72 ժամ անց նմուշառումը պարտադիր չէ, եթե բուժառուին ներմուծվել է առնվազն 75 ՄՄ/կգ դոզա: IX գործոնի պատրաստուկի տեսակով պայմանավորված (օրինակ՝ կիսադուրսբերման երկարաձգված փուլով պատրաստուկ)՝ նմուշառման կետերը կարող են ճշտվել ակտիվության վերականգնման ժամանակային պրոֆիլի պատշաճ գնահատման նպատակով: Հետազոտության մեջ պետք է օգտագործվի պատրաստուկի առնվազն 3 սերիա: Անհրաժեշտ է որոշել ինֆուզիայից հետո առաջին ժամում գրանցված (արտահայտվում է [ՄՄ/մլ-ով]) գործոնի ակտիվության վերականգնման ցուցանիշը կամ գործոնի ակտիվության աճող վերականգնումը, այսինքն ինֆուզիայից հետո առաջին ժամում գրանցված գործոնի առավելագույն պարունակությունը (արտահայտված որպես [ՄՄ/մլ]/[ՄՄ/կգ]):

47. Կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների մասով նյութերում պետք է նկարագրվի վերլուծության համար օգտագործվող մեթոդը: Օպտիմալ է օգտագործել նույն մեթոդը դեղապատրաստուկում եւ բուժառուի արյան պլազմայի նմուշներում IX գործոնի պարունակությունը գնահատելու համար: Կարեւոր է հաշվի առնել ինֆուզիայից հետո ժամանակային ճշգրիտ միջակայքը, որի ընթացքում փաստացի անցկացրել են նմուշառում, եւ օգտագործել նշված ճշգրիտ արժեքները արդյունքների վերլուծության ժամանակ:

48. Կլինիկական հետազոտության մասին հաշվետվության մեջ անհրաժեշտ է ներառել դեղակինետիկ հետազոտությունների լրացուցիչ վերլուծության արդյունքները՝ հաշվի առնելով բուժառուների մարմնի զանգվածը (նորմալ ընդգրկույթ, մարմնի ավելցուկային կամ ոչ բավարար զանգված):

49. Դեղակինետիկ հետազոտության մեջ մասնակցություն ունեցող բուժառուները պետք է շարունակեն պատրաստուկով բուժումը առաջին հետազոտությունից հետո: Նույն դեղաչափերով, ինչ առաջին հետազոտության մեջ, պատրաստուկի կիրառումից 3-6 ամիս անց դրանց մոտ պետք է կրկնակի որոշվեն նույն դեղակինետիկ պարամետրերը: Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է ինհիբիտորների առկայության մասով նմուշների փորձարկում (սույն գլխի թիվ 3 հավելվածում նկարագրված հետազոտության դիզայնին համապատասխան):

50. Հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ IX գործոնի պատրաստուկները թողարկվում են տարբեր դեղաչափերով, այդ իսկ պատճառով վերականգնումից հետո լուծույթում ակտիվ նյութի կոնցենտրացիան էականորեն տարբերվելու է: Այդ առնչությամբ անհրաժեշտ է հետազոտել ամենացածր եւ ամենաբարձր կոնցենտրացիայով IX գործոնի պատրաստուկի դեղակինետիկան, եթե այլ բան հիմնավորված չէ:

IX գործոնի պատրաստուկների արդյունավետությունը՝ ներառյալ վիրաբուժական միջամտության ժամանակ արդյունավետությունը

51. IX գործոնի պատրաստուկի կլինիկական արդյունավետության գնահատումը պետք է անցկացվի հեմոֆիլիա В-ով (IX գործոնի ակտիվություն՝2%) տառապող 12 եւ բարձր տարիքի նախկինում բուժում ստացած եւ 150-ից ավելի օր IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծում ստացած առնվազն 20 բուժառուների շրջանում, որոնք իմունակոմպետենտ են (ՄԻԱՎ-ով վարակված բուժառուների շրջանում CD4+ լիմֆոցիտների պարունակությունը պետք է կազմի 200 բջիջ/մկլ-ից ավելի): Հսկողության շրջանում անհրաժեշտ է գնահատել պատրաստուկի առնվազն 50 ներմուծումների ազդեցությունը բուժառուների կլինիկական պատասխանի վրա: Բժիշկը գնահատում է որպես «բացակայում է», «չափավոր», «լավ» կամ «գերազանց» որոշող պատասխանը այն բուժառուների շրջանում, որոնք ստացել են պատրաստուկը՝ գտնվելով առատ արյունահոսությունների դադարեցման հետ կապված ստացիոնար բուժման մեջ: Բացի այդ՝ բժիշկը պետք է որոշի առնվազն 5 բուժառուի պատասխանը, որոնք ունեցել են առնվազն 10 վիրաբուժական միջամտություն (ներառյալ խոշոր վիրահատությունները)՝ հեմոստազի արդյունավետության, արյան կորստի եւ արյան փոխներարկման կարիքի գնահատմամբ: Երկարաժամկետ կանխարգելման մասով IX գործոնի պատրաստուկի կլինիկական արդյունավետության գնահատման համար բուժառուներին անհրաժեշտ է բուժել 6 ամսվա ընթացքում եւ գրանցել արյունազեղումների հաճախականությունը եւ դրանց միջեւ միջակայքերը, բուժման կուրսերի քանակությունը:

52. Կլինիկական արդյունավետությունը գնահատվում է որպես ինֆուզիաների քանակ՝ արտահայտված IX գործոնի սպառման եւ մեկ ամսում կամ մեկ տարում ՄՄ/կգ մեծության, ինչպես նաեւ պատրաստուկի կիրառման մեկ դեպքի հաշվարկով ՄՄ/կգ հաշվարկման միջոցով (սպոնտան արյունահոսությունների կանխարգելում. կիրառում ըստ պահանջի, այսինքն՝ պատրաստուկի ներմուծում արդեն զարգացած արյունահոսության դադարեցման կամ վիրաբուժական միջամտության համար):

Անընդհատ ինֆուզոն թերապիա

53. Եթե պահանջվում է անընդհատ ինֆուզիոն թերապիա, ապա հետազոտությունը պետք է անցկացվի հեմոֆիլիա В-ի ծանր տեսակով տառապող առնվազն 10 բուժառուի շրջանում (IX գործոնի ակտիվություն՝ ≤ 2%), որով պլանային կարգով անցկացվում են խոշոր վիրահատություններ:

54. Վիրահատությունից առաջ յուրաքանչյուր բուժառուի, քլիրենսի (մաքրման) արժեքը որոշելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել դեղակինետիկ հետազոտություններ: Մաքրման մեծությամբ դեղապատրաստուկի ինֆուզիայի սկզբնական արագությունը հաշվարկվում է հետեւյալ բանաձեւով (անհրաժեշտության դեպքում՝ անվտանգության համապատասխան սահմանին թույլտվությամբ).

որտեղ՝

*Vինֆ՝* ինֆուզիայի արագությունը (ՄՄ/կգ ×ժ).

*Cl*՝ քլիրենս (մլ/կգ × ժ).

*Css*՝ ցանկալի հավասարակշռային կոնցենտրացիա (ՄՄ/մլ):

55. Անընդհատ ինֆուզիայից հետո առաջին 24 ժամն անց անհրաժեշտ է ամեն օր կրկնակի հաշվարկել քլիրենսը՝ կիրառելով հավասարակշռային վիճակի հավասարումը, չափված պարունակությունը եւ ինֆուզիայի հայտնի արագությունը:

56. Կլինիկական հետազոտության մասին հաշվետվության մեջ պետք է ներառվեն վիրահատության ժամանակ եւ վիրահատությունից հետո առնվազն 6 օրվա ընթացքում IX գործոնի պատրաստուկի անվտանգության եւ արդյունավետության գնահատման արդյունքներ արտացոլող նյութերը: Բացի այդ՝ պետք է բերվեն դեղակինետիկայի պարամետրերի մասին տեղեկությունները՝ վերլուծության կիրառվող մեթոդի նկարագրությամբ, IX գործոնի օրական դոզայի մասի տեղեկությունները՝ ներմուծման ուղու եւ արագության նշմամբ, գործոնի օգտագործման, հեմոստատիկ պատասխանի եւ արյան կորստի մասին, արյան փոխներարկման կարիքի մասին տեղեկությունները, ինչպես նաեւ տեղային եւ համակարգային անցանկալի ռեակցիաների նկարագրությամբ տվյալները:

57. Գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլում պետք է ներառվեն IX գործոնի պատրաստուկի վերականգնման եւ կայունության մասով դեղագործական տվյալները:

6.4. Նախկինում բուժում ստացած 12 եւ բարձր տարիքի երեխաների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունների առանձին հարցերը

Բուժառուների ընտրությունը

58. Հետազոտությունների մեջ ներառում են IX գործոնի պատրաստուկներից ցանկացածի առնվազն 150 օրվա ընթացքում ներմուծում ստացած, նախկինում բուժում ստացած բուժառուներին, որոնք դիտարկվում են որպես պատրաստուկի իմունագենության դրսեւորումների մասով ռիսկի ցածր մակարդակով բուժառուներ:

59. Նախկինում բուժում ստացած նշված բուժառուները պետք է լինեն 12 եւ բարձր տարիքի՝ IX գործոնի 2% պարունակության մակարդակով եւ առանց իմունային անբավարարության նշանների (ՄԻԱՎ-դրական բուժառուների մոտ СD4-լիմֆոցիտների պարունակությունը պետք է կազմի առնվազն 200 բջիջ/մկլ): Բուժառուների վիրուսային կարգավիճակը պետք է բնութագրվի եւ հաստատվի փաստաթղթերով: Հետազոտության մեջ ներառում են ՄԻԱՎ-բացասական բուժառուների կամ առնվազն 200 մասնիկ/մկլ կամ 400000 պատճեն/մլ վիրուսային ծանրաբեռնվածությամբ բուժառուների: Հեմոֆիլիա А-ի հետ համեմատած՝ հեմոֆիլիա В-ի հանդիպելու առավել ցածր հաճախականության հետ կապված հետազոտության մեջ պետք է ներառվի IX գործոնի պատրաստուկով պարբերաբար բուժում ստացող առնվազն 20 բուժառու (առնվազն 50 օր ներմուծում) եւ որ պետք է դա հաստատվի փաստաթղթերով: Այդ տվյալները պետք է ընդգրկվեն գրանցման դոսյեում:

Իմունագենության գնահատումը

60. IX գործոնի ինհիբիտորների տիտրը որոշվում է սույն գլխի թիվ 3 հավելվածում բերված գրաֆիկին համապատասխան: Հետազոտության ընթացքում ինհիբիտորների որոշման համար նմուշառումն անհրաժեշտ է անցկացնել պատրաստուկը ոչ շուտ, քան պատրաստուկի ներմուծումից 3 օր հետո (եթե դա հնարավոր է): Հետազոտվող նմուշներում IX գործոնի պատրաստուկի մնացորդային պարունակության ինհիբիտորների որոշման արդյունքների վրա աղավաղող ազդեցությունը բացառելու համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել պատրաստուկի սպեցիֆիկ հատկությունները, օրինակ՝ կիսադուրսբերման երկարաձգված փուլը: Կլինիկական հետազոտության մասին հաշվետվության մեջ պետք է ներառվի բոլոր բուժառուների մասին այն ամբողջական տեղեկատվությունը, որոնց մոտ հայտնաբերվել են ինհիբիտորներ, որը տեղեկություններ է պարունակում է պատրաստուկի կլինիկական կարեւորության, հայտնաբերման հաճախականության եւ ներմուծման օրերի քանակության մասին: Ինհիբիտորների որոշման համար կարող է կիրառվել Բեթեսդի մեթոդը կամ Նեյմեգենի ձեւափոխմամբ Բեթեսդի մեթոդը, ինհիբիտորների տիտրը նշում են Բեթեսդի միավորներով (ԲՄ): Բուժառուների արյան պլազմայի այն նմուշները, որոնցում հայտնաբերվել են ինհիբիտորներ կամ առկա է ինհիբիտորների առկայության մասով կասկած, պետք է պահվեն մինչեւ կլինիկական հետազոտության եւ անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից դրա գնահատման ավարտը, ինչն անհրաժեշտության դեպքում ապահովում է կրկնակի որոշման հնարավորությունը:

Վիրուսային անվտանգությունը

61. Մարդու արյան պլազմայից ստացվող բոլոր դեղապատրաստուկների համար անհրաժեշտ է սույն գլխի 5.2 բաժնում շարադրված վիրուսային անվտանգության մասով ցուցումների կատարում: Հաստատող նյութերը պետք է ներկայացվեն դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլում:

62. Մինչ բուժումը՝ կլինիկական հետազոտության մեջ ներառված բոլոր բուժառուների շիճուկների նմուշները պետք է պահվեն - 70 °С ջերմաստիճանում՝ անհրաժեշտության դեպքում դրանց կրկնակի փորձարկում անցկացնելու համար:

6.5. 12 տարեկանից ցածր երեխաների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունները

63. Հաշվի առնելով երեխաների եւ չափահասների մոտ պատրաստուկի ներմուծման նկատմամբ ռեակցիաների տարբերությունները՝ անհրաժեշտ է երեխաների մասնակցությամբ բազմակենտրոն կլինիկական հետազոտության անցկացում: Քանի որ հեմոֆիլիա А-ի հետ համեմատած հեմոֆիլիա В-ով հիվանդածության տարածվածությունն առավել ցածր է, ապա հետազոտության մեջ ներառվող երեխաների թիվը պետք է կազմի 2 տարիքային խմբերի (կոհորտների) բաշխվող առնվազն 20 հոգի: Առնվազն 10 երեխա պետք է լինեն 6-ից 12 տարեկան, եւ առնվազն 10 երեխա՝ 6 տարեկանից ցածր, որոնք նախկինում ստացել են IX գործոնի պատրաստուկներով բուժում (50 օրվանից ավելի ներմուծում): 12 տարեկանից ցածր երեխաների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են այն բանից հետո, երբ կապացուցվի 12 եւ բարձր տարիքի 10 բուժառուի մոտ պատրաստուկի կիրառման անվտանգությունը (50 օր ներմուծման ընթացքում), որոնք ներառվել են հետազոտության մեջ՝ որպես նախկինում բուժում ստացած բուժառուներ:

64. Երեխաների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են փուլերով եւ սկսվում են յուրաքանչյուր տարիքային խմբի (կոհորտի) 10 բուժառուների մոտ դեղակինետիկայի գնահատմամբ (ակտիվության վերականգնում, *in vivo կիսադուրսբերման փուլ*, AUC եւ քլիրենս): Բուժառուի անհատական պատասխանը պատշաճորեն գնահատելու համար մինչ IX գործոնի նոր հետազոտվող պատրաստուկի ներմուծումը պետք է հասանելի լինեն IX գործոնի՝ նախկինում ներմուծվող պատրաստուկի դեղակինետիկ պրոֆիլի մասին տեղեկությունները («պատմական տվյալները» կամ վերջերս անցկացված հետազոտության արդյունքները՝ հաշվի առնելով վերականգնման ցուցանիշները եւ կիսադուրսբերման փուլը): Բուժառուների հարմարավերտության համար նմուշառման քանակությունը կարող է նվազեցվել, դեղակինետիկայի գնահատման համար ժամանակային կետերը կարող են լինել հետեւյալը. անմիջապես պատրաստուկի ներմուծումից առաջ (ելակետային մակարդակ), պատրաստուկի ներմուծումից հետո 1 ժամ, 10 ժամ, 24 ժամ եւ 48 ժամ անց: IX գործոնի պատրաստուկի հատկություններով պայմանավորված (կիսադուրսբերման երկարաձգված փուլով պատրաստուկ)՝ պահանջվում են նմուշառման լրացուցիչ ժամանակային կետեր: Հետազոտությունների անցկացման ընթացքում հնարավոր են նշված ցուցումներից որոշ շեղումներ, այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է ֆիքսել պատրաստուկի ներմուծումից հետո փաստացի նմուշառման ստույգ ժամը եւ հաշվի առնել այն հետազոտության արդյունքները վերլուծելիս: Օպտիմալ է կենտրոնական լաբորատորիայում արյան նմուշների վերլուծությունների անցկացումը, ինչը նվազեցնում է հետազոտությունների արդյունքների փոփոխականությունը:

65. Հետազոտությանը մասնակցող բոլոր երեխաների շրջանում անհրաժեշտ է վերահսկել IX գործոնի օգտագործումը (դոզա/կգ կանխարգելման եւ թերապիայի համար (ըստ պահանջի, օրինակ՝ արյունահոսության դադարեցման համար)), ինչպես նաեւ՝ ինհիբիտորների արտադրումը: Ինհիբիտորները պետք է որոշվեն սույն գլխի թիվ 3 հավելվածում ներկայացված գրաֆիկին համապատասխան: Հետազոտության ինհիբիտորների արտադրման հնարավորության մասով կասկածի դեպքում հետազոտություններն անցկացվում են սույն գլխի 5.3 բաժնում շարադրված դրույթներին համապատասխան: Նախկինում բուժում ստացած 12 եւ բարձր տարիքի երեխաների նախագրանցումային կլինիկական հետազոտությունների համար հետազոտությունը պետք է շարունակվի այնքան ժամանակ, մինչեւ բուժառուները առնվազն 50 օր ներմուծման ընթացքում չստանան հետազոտվող դեղապատրաստուկը: Կլինիկական հետազոտության հաշվետվության մեջ պետք է ներառվի բոլոր այն բուժառուների մասին ամբողջական տեղեկատվությունը, որոնց շրջանում հայտնաբերվել են ինհիբիտորներ՝ դրանց կլինիկական կարեւորության գնահատմամբ, հայտնաբերման հաճախականության եւ պատրաստուկի դուրսբերման օրերի քանակության նշմամբ:

66. Ինհիբիտորների որոշման համար կիրառվում է Բեթեսդի մեթոդը կամ Նեյմեգենի ձեւափոխմամբ Բեթեսդի մեթոդը, ինհիբիտորների տիտրը նշում են Բեթեսդի միավորներով (ԲՄ): Այն բուժառուների արյան պլազմայի նմուշները, որոնց շրջանում հայտնաբերվել են ինհիբիտորներ կամ առկա է ինհիբիտորների առկայության մասով կասկած, պետք է պահվեն, որպեսզի անհրաժեշտության դեպքում հնարավոր լինի լրացուցիչ հետազոտություններ անցկացնել:

67. Գրանցման դոսյեում պետք է ընդգրկվեն դեղակինետիկայի գնահատման արդյունքները (աճող վերականգնման, in vivo կիսադուրսբերման փուլի, AUC եւ քլիրենսի ցուցանիշները), ինչպես նաեւ 50 օր ներմուծման ընթացքում հետազոտվող պատրաստուկ ստացած 20 երեխաների մոտ (0-ից 12 տարեկան) անվտանգության եւ արդյունավետության գնահատման վերջնական արդյունքները:

68. Հետգրանցումային հետազոտությունների մեջ ներառում են նախկինում բուժում ստացած բուժառուների (ներմուծման 150 օրվանից ավելի)՝ անկախ իրենց տարիքից՝ պայմանով, որ 12-ից ցածր տարիքի երեխաների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունը՝ մինչ պատրաստուկի գրանցումն ավարտվի:

6.6. Նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունները

69. Նախկինում բուժում չստացած բուժառուներ են համարվում այն բուժառուները, որոնք երբեք չեն ստացել արյան մակարդման համար պատրաստուկներով բուժում (բացառությամբ արյան բաղադրիչների նախորդ կիրառման): Նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը պահանջվում է IX գործոնի ուսումնասիրվող պատրատուկով պայմանավորված (օրինակ՝ կիսադուրսբերման երկարաձգված փուլով բնութագրվող մոդիֆիկացված սպիտակուցի հիմքով նոր պատրաստուկ): Պլազմայից ստացված IX գործոնի պատրաստուկների մասով արտադրության նոր եղանակներ կիրառելիս նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մասնակցությամբ հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը որոշվում է դիտարկվում է անհատական կարգով: Նախկինում բուժում չստացած բուժառուների շրջանում հետազոտություն պահանջող նոր պատրաստուկների համար այդ տվյալների բացակայության մասին տեղեկություններն անհրաժեշտ է արտացոլել դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի 4.2 բաժնում: Դեղաչափն եւ ներմուծման եղանակը (բժշկական նպատակով կիրառման հրահանգում տեղեկությունները ներառելիս) չեն հաստատվում անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից այնքան ժամանակ, քանի դեռ չեն ստացվել նախկինում բուժում չստացած 20 բուժառուի մասով արդյունավետության եւ անվտանգության մասով տվյալները: Նախկինում բուժում չստացած բուժառուների համար ցուցումները հիմնված են նախագրանցումային կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների վրա՝ ներմուծման առնվազն 50 օրվա ընթացքում պատրաստուկ ստացած՝ նախկինում բուժում չստացած առնվազն 20 բուժառուի շրջանում արդյունավետության եւ անվտանգության գնահատմամբ եւ առնվազն 100 օր ներմուծման պատրաստուկ ստացած՝ նախկինում բուժում չստացած առնվազն 20-40 բուժառուի հետգրանցումային շրջանում հետագա պարտադիր հսկողության պայմանով (բուժառուների նշված թվից 20՝ արդյունավետության եւ անվտանգության գնահատման հետազոտության մեջ մասնակցած, եւ 20՝ նոր բուժառուներ):

70. Նախկինում բուժում չստացած բուժառուների մասնակցությամբ մանկական պոպուլյացիայի կլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է սկսել մինչեւ 12 տարեկան 10 բուժառուի հետազոտություններն ավարտելուց եւ արդյունքները վերլուծելուց հետո, որոնցից առնվազմ 5 բուժառու պետք է լինի պատրաստուկի 50 օր ներմուծում ստացած մինչեւ 6 տարեկան: Նույնպես պետք է ավարտվեն 12 տարեկանից ցածր երեխաների մասնակցությամբ դեղակինետիկ հետազոտությունները:

6.7. Հետգրանցումային հետազոտությունները

71. Լրացուցիչ կլինիկական տվյալների հավաքագրման եւ երկարաժամկետ հեռանկարում նախագրանցումային կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների եւ ռուտինային կիրառման համաձայնեցման ապահովման համար պետք է անցկացվեն IX գործոնի պատրաստուկի հետգրանցումային հետազոտություններ:

72. Կլինիկական հետազոտությունների արձանագրությունը պետք է ներկայացվի ռիսկերի կառավարման պլանի շրջանակներում եւ ներառվի գրանցման դոսյեի նյութերում՝ Դեղազգոնության գործելակերպի կանոնների պահանջներին համապատասխան:

73. Մինչեւ գրանցումն անցկացված հետազոտությունների արդյունքները պետք է հաշվի առնվեն հետգրանցումային հետազոտության ծրագիրը մշակելիս: Այնպիսի ցուցանիշներից բացի, ինչպես օրինակ՝ դեղապատրաստուկի ընդհանուր անվտանգությունը եւ դրա կլինիկական արդյունավետությունը, առանձնակի ուշադրություն պետք է դարձնել իմունագենության այնպիսի հարցերին, ինչպիսիք են՝ ինհիբիտորների ձեւավորումը, անաֆիլակտիկ ռեակցիաները եւ թրոմբոտիկ բարդությունները:

74. Անհրաժեշտ է հետազոտության մեջ ընդգրկել այն շրջանների կամավորներին, որտեղ ենթադրվում է կիրառել IX գործոնի պատրաստուկ: Հետազոտության մեջ բուժառուների ներառման պայմաններն են դեղապատրաստուկի ընդունման վերջին 50 օրվա կամ նախորդ 2 տարվա մասով տեղեկություններ պարունակող փաստաթղթային տվյալների (հիվանդության պատմանության կամ ամբուլատոր քարտի, օրագրի, մատյանի) առկայությունը: Դա թույլ կտա բնութագրել կոնկրետ բուժառուի բուժման եղանակը (կանխումը, պատրաստուկի ըստ պահանջի կիրառումը արյունահոսությունների դադարեցման համար կամ վերջերս կատարված վիրաբուժական միջամտության դեպքում): Ծանր հեմոֆիլիայով տառապող բուժառուները իմունոլոգիական տոլերանտության ինդուկցիայի (ԻՏԻ) համար անցկացված բարեհաջող թերապիայից հետո կարող են ներառվել հետազոտության մեջ՝ բուժառուների այդ խմբի մասին տեղեկություններ ստանալու նպատակով: Իմունոլոգիական տոլերանտության ինդուկցիայով բուժառուների մասնաբաժինը չպետք է գերազանցի ամբողջ խմբի (կոհորտի) 25 %-ը:

75. IX գործոնի պատրաստուկի հետգրանցումային հետազոտության մեջ, դրա իմունոգեն ներուժի գնահատման համար (ընդհանուր արդյունավետության եւ անվտանգության լրացուցիչ գնահատումից բացի), որպես կանոն, պահանջվում է 50 բուժառուի ներառում:

76. Պլազմայից ստացված IX գործոնի պատրաստուկների (օրինակ՝ հայտնի տեխնոլոգիայով պատրաստված) կլինիկական հետազոտության մեջ քիչ քանակով բուժառուների ներառումն անհրաժեշտ է հիմնավորել: Հետազոտության մեջ պետք է ներառվեն պատրաստուկի 150 օրվանից ավելի ներմուծում ստացած նախկինում բուժում ստացած բուժառուներ անկախ նրանց տարիքից, անհրաժեշտ է ապահովել ըստ տարիքի բուժառուների առավելագույն բալանսավորված բաշխումը: Թույլատրվում է, որպեսզի նախագրանցումային կլինիկական հետազոտություններում մասնակցող բոլոր բուժառուները ներառվեն հետագա հետգրանցումային հետազոտություններում:

77. Հետգրանցումային հետազոտության արձանագրությունը պետք է ներառվի գրանցման դոսյեյում որպես ռիսկերի կառավարման պլանի մաս եւ հաստատվի պատրաստուկի գրանցման ընթացքում անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից: Հետազոտությունների կատարման մասին միջանկյալ հաշվետվությունը պետք է ներկայացվի անդամ պետության լիազորված մարմնին (փորձագիտական կազմակերպությանը) պատրաստուկի գրանցումից հետո ոչ ուշ, քան 2 տարի անց, ինչը հնարավորություն է տալիս գնահատելու բուժառուների ընտրության արագությունը եւ ճշգրտությունը, հետազոտության կատարման ընթացքը, արդյունավետությունը եւ անցկացման ժամկետների պահպանումը: Հետգրանցումային հետազոտությունը պետք է ավարտվի IX գործոնի պատրաստուկի գրանցումից հետո 4 տարվա ընթացքում:

78. Հետգրանցումային հետազոտության դիզայնին ներկայացվող պահանջները բերված են սույն գլխի թիվ 3 հավելվածում:

6.8. Արտադրության գործընթացի փոփոխության ժամանակ կլինիկական հետազոտությունները

79. Արտադրության գործընթացում կատարված փոփոխությունները կարող են հանգեցնել IX գործոնի պատրաստուկի հատկությունների էական փոփոխությունների, ինչպես օրինակ՝ մակարդակման գործոնի կառուցվածքի եւ ակտիվության փոփոխությունը: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել արտադրկան գործընթացում կատարված փոփոխությունների ազդեցությունը (օրինակ՝ վիրուսների ինակտիվացման փուլերի կամ մաքրման եղանակների փոփոխությունները) պատրաստուկի կենսաբանական հատկությունների եւ ակտիվության վրա: Այն դեպքում, երբ չի կարելի բացառել կատարված փոփոխությունների զգալի ազդեցությունը մակարդման գործոնի ակտիվության վրա, պետք է ներկայացվեն պատրաստուկի դեղակինետիկայի, անվտանգության եւ արդյունավետության մասով տվյալները: Այդ տվյալները պետք է ստացվեն արտադրության գործընթացում փոփոխությունների կատարումից առաջ եւ հետո ստացված IX գործոնի պատրաստուկների որակի ցուցանիշների համադրելիության հետազոտությունների անցկացման միջոցով: Նշված հետազոտություններն անցկացվում են սույն կանոնների 9.1 եւ 9.2 գլուխներին համապատասխան:

Կլինիկական հետազոտությունների ընդհանուր ասպեկտները

80. IX գործոնի պատրաստուկի արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս գրանցման դոսյեն տիրապետողը պետք է հաստատի, որ արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո արտադրված IX գործոնի պատրաստուկները համադրելի են անվտանգության, արդյունավետության եւ որակի մասով: Համադրելիության ապացուցման մասով հետազոտություններն անցկացնում են փուլերով՝ սկսած որակի գնահատման հետազոտություններից, որոնք անհրաժեշտության դեպքում պետք է հաստատվեն նախակլինիկական կամ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքներով:

81. Կլինիկական հետազոտությունների այն տվյալների ծավալը, որոնք պետք է ներկայացվեն, որոշվում է յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում պայմանավորված IX գործոնի պատրաստուկի հատկությունների վրա արտադրության գործընթացում փոփոխությունների հնարավոր ազդեցությունից: Այդ տվյալների ծավալը կարող է փոփոխվել արտադրության գործընթացում փոփոխությունները կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված IX գործոնի պատրաստուկների համեմատական դեղակինետիկ հետազոտություններից մինչեւ IX գործոնի նոր պատրաստուկի համար պահանջվող կլինիկական հետազոտությունների ամբողջական ծավալը (սույն բաժնին համապատասխան):

82. Գրանցման դոսյեում պետք է ներկայացվեն արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո ստացված IX գործոնի պատրաստուկի իմունագենության պրոֆիլի պահպանման մասին տվյալները՝ մինչ փոփոխություն կատարելը պատրաստված պատրաստուկի հետ համեմատած: Պայմանավորված ակնկալվող ռիսկով՝ կարող է պահանջվել խաչաձեւ դիզայնով կլինիկական հետազոտությունների անցկացում՝ արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների համադրելիությունը հաստատելու համար:

83. Արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված IX գործոնի պատրաստուկների համադրելիության հետազոտությունների արդյունքների մասով նյութերը պետք է արտացոլեն տվյալ պատրաստուկի անվտանգության եւ արդյունավետության վրա կատարված փոփոխությունների հնարավոր ներգործության գնահատումը, ինչը IX գործոնի պատրաստուկի կլինիկական մշակման ծրագրի հիմնավորումն է:

IX գործոնի պատրաստուկների արդյունավետությունը

84. Արտադրության գործընթացում փոփոխությունների դեպքում պետք է ներկայացվեն ապացույցներ, որոնք ապացուցում են, որ կատարված փոփոխությունները չեն ազդել IX գործոնի պատրաստուկի դեղակինետիկայի վրա: Տվյալ հարցի մասով ցուցումները բերված են ույն կանոնների 9.2 գլխում եւ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների կանոններում:

85. Արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո եւ առաջ ստացված պատրաստուկների համեմատական դեղակինետիկ հետազոտությունը պետք է անցկացվի հեմոֆիլիա В-ով տառապող նախկինում բուժում ստացած առնվազն 12 բուժառուի մասնակցությամբ (IX գործոն 2%): Հետազոտություն անցկացնելիս անհրաժեշտ է գրանցել այնպիսի ցուցանիշներ, ինչպիսիք են՝ աճող վերականգնումը, in vivo կիսադուրսբերման փուլը, կորի տակ ընկած մակերեսը (AUC-ը) եւ քլիրենսը: Բուժառուների շրջանում պետք է բացակայեն IX գործոնի ինհիբիտորները եւ չպետք է լինեն սպոնտան արյունահոսություններ: Հետազոտության մեջ պետք է ներառվեն 12 եւ բարձր տարիքի բուժառուներ, որոնց չեն ներմուծել IX գործոնի պատրաստուկներից ոչ մեկը առնվազն 4 օրվա ընթացքում (լվացազատման շրջան)՝ գնահատվող ցուցանիշների վրա դրա ազդեցությունը բացառելու համար: Արյան նմուշառումն անհրաժեշտ է իրականացնել անմիջականորեն IX գործոնի 50 - 75 ՄՄ/կգ դոզայի ներարկումից առաջ (ելակետային մակարդակ) 10-15 րոպե անց, (ժամանակային կետերը ցույց են տալիս ինֆուզիայի ավարտից հետո ժամանակային միջակայքը), 30 րոպե եւ 1 ժամ անց: Լրացուցիչ ժամանակային կետերն են 3, 6, 9, 24, 48 եւ 50 ժամերը` ինֆուզիայից հետո: 72 ժամ անց նմուշառումը լրացուցիչ է` պայմանով, որ բուժառուն ստացել է առնվազն 75 ՄՄ/կգ:

86. IX գործոնի պատրաստուկի տեսակով պայմանավորված (կիսադուրսբերման երկարաձգված փուլով) կարող են պահանջվել նմուշառման լրացուցիչ ժամանակային կետեր: Կլինիկական հետազոտության մեջ անհրաժեշտ է օգտագործել արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո ստացված պատրաստուկի առնվազն 3 տարբեր սերիաներ: Աճող վերականգնումը որոշվում է որպես ՄՄ/մլ-ով կամ ՄՄ/կգ-ով ներկայացված՝ ինֆուզիայից հետո 30 րոպե անց գրանցված գործոնի առավելագույն պարունակություն:

87. Անհրաժեշտ է գրանցել ինֆուզիայից հետո ճշգրիտ ժամը, որի ընթացքում փաստացի անցկացվել է նմուշառում, եւ օգտագործել կոնկրետ նմուշների արդյունքների վերլուծության ժամանակ նշված ճշգրիտ արժեքները:

88. Դեղակինետիկ հետազոտության մեջ մասնակցող բուժառուները պետք է շարունակեն 6 ժամվա ընթացքում արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո ստացված IX գործոնի պատրաստուկով բուժումը: Բուժառուների շրջանում նույն դեղաչափով, ինչ առաջին հետազոտության մեջ IX գործոնի պատրաստուկով բուժումից 3-6 ամիս անց պետք է կրկնակի որոշվեն նույն դեղակինետիկ պարամետրերը:

89. Եթե կլինիկական հետազոտութուններում մասնակցող բուժառուներից որեւէ մեկին կպահանջվի վիրաբուժական միջամտություն, IX գործոնի պատրաստուկով բուժման պատասխանը պետք է գնահատվի բժշկի կողմից, ներառյալ հեմոստազի արդյունավետությունը, արյան կորուստը, արյան փոխներարկումների կարիքը եւ թրոմբոէմբոլիտիկ բարդությունների զարգացումը:

6.9. Ռիսկերի կառավարման պլանը

90. Կոնկրետ պատրաստուկի համար ռիսկերի կառավարման պլանը պետք է կազմվի՝ հաշվի առնելով հետգրանցումային հետազոտությունների արդյունքները եւ հաշվի առնելով ռիսկերի կառավարման պլանի ձեւավորման մասով ընդհանուր ցուցումները: Տվյալ բաժնում նշված են ցուցանիշներ, որոնք պետք է արտացոլվեն ռիսկերի կառավարման պլանում, սակայն դրանք չպետք է դիտարկվեն որպես սպառիչ: Այնուհետեւ բերված է IX գործոնի նոր պատրաստուկների, ինչպես նաեւ IX գործոնի պատրաստուկների մասին տեղեկություններին վերաբերող ցուցանիշների ցանկը, որի արտադրության գործընթացում կատարված են էական փոփոխություններ եւ, որոնք կարող են վերլուծվել ռիսկերի կառավարման պլանի համապատասխան բաժիններում:

91. Ռիսկերի կառավարման պլանը մշակվել է Դեղազգոնության գործելակերպի կանոնների դրույթներին համապատասխան:

92. Հետգրանցումային հետազոտության արձանագրությունն անհրաժեշտ է ներառել ռիսկերի կառավարման պլանի համապատասխան լրացման մեջ:

IX գործոնի ինհիբիտորների ձեւավորումը

93. Հեմոֆիլիայի դեպքում առավել լուրջ բարդություն է նախկինում բուժում չստացած եւ նախկինում բուժում ստացած բուժառուների շրջանում ինհիբիտորների գոյացումը, սակայն հեմոֆիլիա В-ի դեպքում ինհիբիտորների ձեւավորումը դիտվում է հազվադեպ, քան հեմոֆիլիա А-ի դեպքում: *de novo* գրանցված ինհիբիտորների եւ տրանզիտորային ինհիբիտորների (պարբերականորեն որոշվող) մանրակրկիտ անցկացված վերլուծությունը պետք է ներկայացվի ռիսկերի կառավարման պլանի VII մասում ամփոփ հաշվետվության տեսքով: Հաշվետվությունում պետք է ներառվեն տեղեկություններ.

ինհիբիտորների մասին հաղորդման աղբյուրի մասին (օրինակ՝ կլինիկական հետազոտությունների հաշվետվություններ, հետգրանցումային մշտադիտարկում, սպոնտան հաղորդումներ).

պարբերաբար հայտնաբերվող ինհիբիտորի ցածր կամ բաձր տիտրերի մասին (մինչ ինհիբիտորների առկայության մասին վերջնական եզրակացություն անելը՝ յուրաքանչյուր դրական լաբորատոր թեստ պետք է հաստատվի կենտրոնական լաբորատորիայում նույն բուժառուից երկրորդ առանձին վերցված նմուշի օգտագործմամբ՝ կրկնակի վերլուծության միջոցով: Նմուշներն անհրաժեշտ է պահել դրանց հետագա փորձարկման հնարավորության նպատակով).

1-ին կամ 2-րդ տիպերի IX գործոնի ինհիբիտորների մասին:

94. IX գործոնի ինհիբիտորների գոյացման ռիսկի գործոնները.

հեմոֆիլիայի ծանրությունը.

թերապեւտիկ կարգավիճակը (նախկինում բուժում չստացած բուժառու կամ նախկինում բուժում ստացած բուժառու).

IX գործոնի պատրաստուկների կումուլյատիվ ներգործությունը (պատրաստուկի ներմուծման օրերի ընդհանուր քանակը եւ մեկ ներմուծման դեղաչափը).

գենի մուտացիայի տեսակը.

բուժառուի էթնիկ պատկանելիությունը.

բուժառուի տարիքը թերապիայի սկզբում.

թերապիայի ինտենսիվությունը.

95% վստահելի միջակայքի (ՎՄ) որոշմամբ ինհիբիտորների ձեւավորման հաճախականությունը.

բուժառուների առանձին խմբերը.

վիրաբուժական միջամտության ենթարկված բուժառուները, որոնց մոտ հետագայում ձեւավորվել են ինհիբիտորներ.

IX գործոնի մեկ պատրաստուկի՝ մյուս պատրաստուկով փոխարինման հետ կապված ցանկացած կոնկրետ ռիսկը (օրինակ՝ ինհիբիտորների ձեւավորումը, կլինիկական ազդեցության բացակայությունը) պետք է առանձին վերլուծվի: Ռիսկի վերլուծությունը չափազանց կարեւոր է IX գործոնի պատրաստուկների համար դրանց արտադրության գործընթացում զգալի փոփոխություններ կատարելու դեպքում: Մինչ փոփոխություններ կատարելը՝ բուժառուի մոտ արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո պատրաստված պատրաստուկի փոխարինումը պահանջում է մանրակրկիտ ուսումնասիրություն:

IX գործոնի կիրառման վրա կլինիկական   
ազդեցության բացակայությունը

95. IX գործոնի պատրաստուկով բուժումից IX գործոնի կիրառման վրա կլինիկական ազդեցության բացակայությունը եւ արյունահոսության զարգացումը կարող են վկայել ինհիբիտորների ձեւավորման մասին: Կարեւոր նշանակություն ունի ակնկալվող անցանկալի ռեակցիաների զարգացման հաշվի առնելը: Անհրաժեշտ է բուժառուների մանրակրկիտ հսկողությունը, ներառյալ ինհիբիտորների գնահատումը (սպառումը, վերականգնումը, կիսադուրսբերման փուլը, ինհիբիտորների փորձարկումը):

Հիպերզգայունության ռեակցիաները, անաֆիլակտիկ ռեակցիաները

96. IX գործոնի պատրաստուկների կիրառման դեպքում հնարավոր է հիպերզգայունության ռեակցիաների եւ անաֆիլակտիկ ռեակցիաների, այդ թվում՝ տեր-բջիջների սպիտակուցների նկատմամբ ռեակցիաների զարգացումը, այդ պատրաստուկների արտադրության գործընթացում օգտագործվող օժանդակ նյութերը կամ ռեագենտները: Նշված ռեակցիաներն անհրաժեշտ է դասակարգել հիպերզգայունության տեղային եւ համակարգային ռեակցիաներին համապատասխան:

Այն բուժառուներին, որոնց մոտ զարգացել է անաֆիլակտիկ ռեակցիա, անհրաժեշտ է մանրակրկիտ հետազոտել եւ հսկել ինհիբիտորների արտադրման մասով: Պետք է լրացվի համապատասխան անկետա կամ հաշվետվության այլ ձեւաթուղթ, որտեղ անհրաժեշտ է նշել թերապիայի կարգավիճակի մասին տեղեկությունները (օրինակ՝ նախկինում բուժում չստացած բուժառուներ կամ նախկինում բուժում ստացած բուժառուներ): Պետք է ներկայացվեն համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ որոշվող IX գործոնի նկատմամբ հակամարմինների իմունագլոբուլինների դասի բնութագրի մասին տվյալները (օրինակ՝ IgE, IgG դասի հակամարմիններ):

Թրոմբոգենությունը

97. Թրոմբոտիկ բարդություններն անհրաժեշտ է հետագծել եւ հաղորդել դրանց մասին:

98. Քանի որ պլազմայում IX գործոնի պարունակության (ակտիվության) մակարդակի որոշման վրա զգալիորեն ազդում է կլինիկական մշտադիտարկման ժամանակ օգտագործվող մեթոդը, ապա այն դեպքերում, երբ դիտվում է կլինիկական հետազոտության տվյալների եւ հետգրանցումային մշտադիտարկման տվյալների միջեւ վերլուծության արդյունքների տարամիտում (ինչը պայմանավորված է հետգրանցումային մշտադիտարկման ժամանակ օգտագործվող մեթոդիկայով (սույն բաժնի 6.2 ենթաբաժնին համապատասխան)), IX գործոնի պատրաստուկի մասին տեղեկություններում պետք է ներառվի տվյալ տեղեկատվությունը: Սակայն թույլատրվում են նույնպես այլ մոտեցումներ, ներառյալ կլինիկական լաբորատորիաների պատրաստման համար ուսուցանող նյութերի օգտագործումը: Ռիսկերի կառավարման պլանում պետք է բերվեն պլազմայում IX գործոնի մակարդակը որոշելիս մշտադիտարկման արդյունքների անհամապատասխանության ռիսկի վերացումն ապահովող տեղեկությունները եւ այդ անհամապատասխանության կանխմանն ուղղված միջոցների մասին տեղեկությունները:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ թիվ 1

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 26-րդ գլխի

ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ

կլինիկական հետազոտությունների դիզայնին ներկայացվող

Նախագրանցումային հետազոտություններ

Հետգրանցումային հետազոտություններ

Գրանցում (անմիջապես հետո)

Հետգրանցումային հետազոտություններ

50 ՆԲՍՊ մինչև 100 ՆՕ

(ՆԲՍՊ նախագրանցումային հետազոտություններից մինչև 100 ՆՕ ստանալը, «նոր»' ՆԲՍՊ մինչև 100 ՆՕ)

ՖԿ-ն 12 ՆԲՍՊ-ի մոտ

Արդյունավետություն և անվտանգություն (Ա +Ա)

12 ՆԲՍՊ

+ 8 (Ա +Ա)

10 ՆԲՍՊ

ՖԿ-ն 10 ՆԲՍՊ-ի մոտ

10 երեխա (Ա +Ա)

6

ФК 10-ի մոտ

10 երեխա (Ա +Ա)

10 ՆԲՍՊ 1

20 ՆԲՉՊ 2,3 (Ա+Ա)

20-40 ՆԲՉՊ (20 Ա +Ա և 20 «նոր») մինչև 100 ՆՕ հաստատումից հետո

1 մինչև 6 տարեկան առնվազն 5 բուժառու կամ ՖԿ-ն 0-ից մինչև 12 տարեկան երեխաների շրջանում

2 պլազմայից ստացված IX գործոնի պատրաստուկների համար որոշումը պայմանավորված է կոնկրետ պատրաստուկով

3 պատրաստուկի գրանցման հայտ ներկայացնելու համար 20 ՆԲՉՊ կլինիկական հետազոտությունները չի պահանջվում ավարտել, սակայն այն անհրաժեշտ է ՆԲՉՊ-ի մոտ «նոր» պատրաստուկների կիրառման ցուցումները ներառելու համար

«նոր» պատրաստուկների համար կիրառման հրահանգում 4,2 բաժնում՝ մինչ 20 ՆԲՉՊ (Ա+Ա)-ը, հետազոտություններն ավարտելու համար պատրաստուկի համար ցուցումները չեն ներառվում

ՀԱՎԵԼՎԱԾ թիվ 2

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 26-րդ գլխի

**ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ**

IX գործոնի նոր պատրաստուկների կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրվող պարամետրերի ընտրության

| Հետազոտության մասնակիցները | Կլինիկական հետազոտության տեսակը | Ուսումնասիրվող պարամետրերը |
| --- | --- | --- |
| 12 եւ բարձր տարիքի՝ նախկինում բուժում ստացած բուժառուների շրջանում նախագրանցումային հետազոտությունները | | |
| հեմոֆիլիա В-ով տառապող 12 բուժառուների (12 եւ բարձր տարիքի՝ նախկինում բուժում ստացած բուժառուներ, գործոն IX ≤ 2%) առանց ինհիբիտորների եւ առանց սպոնտան արյունահոսությունների) | դեղակինետիկա[[1]](#footnote-1) | աճող վերականգնման ցուցանիշը, կիսադուրսբերման փուլը, AUC-ը, քլիրենսը:  Բուժառուները պետք է անցնեն կրկնակի թեստավորում 3-6 ամիս անց (ներառյալ IX գործոնի ինհիբիտորների մասով վերլուծությունը) |
| անվտանգությունը | զարկերակային ճնշումը, սրտի մկանների կրճատումների հաճախականությունը, ջերմությունը, շնչառության հաճախականությունը եւ անցանկալի ռեակցիաները, թրոմբոգենությունը |
| հեմոֆիլիա В-ով տառապող 5 բուժառուների (12 եւ բարձր տարիքի՝ նախկինում բուժում ստացած բուժառուներ (գործոն IX՝ ≤ 2%) առնվազն 10 վիրաբուժական միջամտության ենթարկված | կլինիկական արդյունավետությունը | հեմոստազի արդյունավետությունը, արյան կորուստը եւ արյան փոխներարկման կարիքը, IX գործոնի օգտագործումը |
| անվտանգությունը | անցանկալի ռեակցիաները, թրոմբոգենությունը |
| Նախկինում բուժում ստացող 20 բուժառուների շրջանում արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը (12 եւ բարձր տարիքում, գործոն IX < 2 %՝ եւ CD4՝ 200 բջիջ/մկլ-ից ավելի) | կլինիկական արդյունավետությունը | IX գործոնի օգտագործումը, բժշկի կողմից՝ առատ արյունահոսությունների բուժման դեպքում պատասխանի գնահատումը | |
| իմունոգենությունը | անմիաջականորեն պատրաստուկի առաջին ներմուծումից առաջ Բեթեսդի միավորներով ինհիբիտորների տիտրը՝ ներմուծման 10-15-րդ օրը, ներմուծման 50-75-րդ օրը եւ ինհիբիտորների գոյացման մասով որեւէ կասկածի դեպքում: IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծման տեւողությունը՝ առնվազն 50 օր | |
| անվտանգությունը | անցանկալի ռեակցիաները, թրոմբոգենությունը | |
| 12[[2]](#footnote-2) տարեկանից ցածր երեխաների շրջանում նախագրանցումային հետազոտությունները | | | |
| առանց ինհիբիտորների եւ առանց սպոնտան արյունահոսությունների հեմոֆիլիա В-ով տառապող 10 բուժառուի (նախկինում բուժում ստացած 6-ից 12 տարեկան բուժառուներ, գործոն IX՝ ≤ 2%**)** եւ առանց ինհիբիտորների եւ առանց սպոնտան արյունահոսությունների հեմոֆիլիա В-ով տառապող 10 բուժառուի (պատրաստուկի 50 օրվանից ավելի ներմուծում, 6 տարեկանից ցածր, գործոն IX՝ ≤ 2%**)** | դեղակինետիկա | աճող վերականգնման ցուցանիշը: կիսադուրսբերման փուլը, AUC-ը, մաքրումը: | |
| անվտանգությունը | զարկերակային ճնշումը, սրտի մկանների կրճատումների հաճախականությունը, ջերմությունը, շնչառության հաճախականությունը եւ անցանկալի ռեակցիաները, թրոմբոգենությունը | |
| Նախկինում բուժում ստացող 10 բուժառու ներառող 2 տարիքային ենթախմբերի բաժանված՝ հեմոֆիլիա В-ով տառապող 20 երեխաների (6-ից 12 տարեկան) եւ 10 երեխաների (պատրաստուկի 50 օրվանից ավելի ներմուծում ստացած 6 տարեկանից ցածր) մասնակցությամբ բազմակենտրոն հետազոտություն | կլինիկական արդյունավետությունը | IX գործոնի սպառումը, բժշկի կողմից գնահատումը առատ արյունահոսությունների բուժման դեպքում | | |
| իմունոգենությունը | անմիաջականորեն պատրաստուկի առաջին ներմուծումից առաջ ինհիբիտորների առկայության մասով փորձարկումը ներմուծման 10-15-րդ օրը, ներմուծման 50-75-րդ օրը եւ ինհիբիտորների գոյացման մասով որեւէ կասկածի դեպքում: Պատրաստուկի ներմուծումն անհրաժեշտ է շարունակել առնվազն 50 օր | | |
| անվտանգությունը | անցանկալի ռեակցիաները, թրոմբոգենությունը | | |
| Հետգրանցումային հետազոտություններ | | | | |
| նախկինում բուժում ստացած 50 բուժառու ստանում են ընդհանուր առմամբ պատրաստուկի 100 օր ներմուծում[[3]](#footnote-3) եւ նախկինում բուժում չստացած 50 բուժառու ստանում են ընդհանուր առմամբ պատրաստուկի 100 օր ներմուծում[[4]](#footnote-4) | կրիտիկական արդյունավետությունը, իմունագենությունը եւ անվտանգությունը | անհրաժեշտ է ներկայացնել արձանագրություն՝ սույն գլխի թիվ 3 հավելվածում բերված ցուցումներին համապատասխան | | |
| նախկինում բուժում չստացած մինչեւ 12 տարեկան 20 բուժառուի՝ IX գործոնի պատրաստուկի առնվազն 50 օրվա ներմուծման[[5]](#footnote-5) ընթացքում թերապիայի անցկացմամբ | կլինիկական արդյունավետությունը | IX գործոնի օգտագործումը, բժշկի կողմից՝ առատ արյունահոսությունների բուժմանը պատասխանի գնահատումը | | |
| իմունագենությունը | պատրաստուկի անմիջականորեն առաջին ներմուծումից առաջ ինհիբիտորների առկայության թեստավորում ներմուծման 10-15-րդ օրը, | | |
| ներմուծման 50-րդ օրը եւ ինհիբիտորների գոյացման մասով որեւէ կասկածի դեպքում: Պատրաստուկի ներմուծումն անհրաժեշտ է շարունակել առնվազն 50 օր | | | |
| անվտանգությունը | անցանկալի ռեակցիաները, զարկերակային ճնշումը, սրտի մկանների կրճատումների հաճախականությունը, ջերմությունը, թրոմբոգենությունը | | | |

ՀԱՎԵԼՎԱԾ թիվ 3

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 26-րդ գլխի

**ԴԻԶԱՅՆ**

IX գործոնի նկատմամբ ինհիբիտորների ձեւավորման հետգրանցումային հետազոտությունների

Բուժառուների հետազոտության մեջ ներառելու չափանիշները

Բուժառուներին հետազոտության մեջ ներառելու չափանիշներն են՝

հեմոֆիլիա В-ի ախտորոշումը.

ռեֆերենտ արժեքներից IX գործոնի ակտիվությունը՝ 2 %.

IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծման օրերի քանակը՝ մինչ 150-ից ավելի հետազոտության մեջ ներառելը.

բուժառուի իմունակոմպետենտ կարգավիճակը (այսինքն՝ առանց իմունային անբավարարության դրսեւորումների, СD4-լիմֆոցիտները՝ 200 բջիջ/մկլ-ից ավելի, ՄԻԱՎ- բացասական բուժառու կամ ՄԻԱՎ-դրական բուժառու, որն ունի 200 մասնիկ/մկլ –ից պակաս կամ 400000 պատճեն/մլ-ից ոչ ավելի վիրուսային ծանրաբեռնվածություն:

Նախկինում բուժում ստացած բուժառուների յուրաքանչյուր տարիքային խումբն անհրաժեշտ է ներառել հետազոտության մեջ՝ պայմանով, որ երեխաների մասնակցությամբ հետազոտություններն (դեղակինետիկայի, արդյունավետության եւ անվտանգության) ավարտվել են, հետազոտության մասին հաշվետվությունը ներկայացվել եւ հաստատվել է անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից:

Բուժառուի բնութագրերի փաստաթղթային հաստատումը

Բուժառուի բնութագրում ներառվում են հետեւյալ տեղեկությունները.

գենի արատի տեսակը.

բուժառուի էթնիկ պատկանելիությունը.

հեմոֆիլիայի ընտանեկան անամնեզը.

բուժառուի օրգանիզմում գոյացող ինհիբիտորների մասին ամբողջ տեղեկատվությունը.

բուժառուի վիրուսային կարգավիճակը (բուժառուն պետք է լինի ՄԻԱՎ-բացասական կամ ունենա 200 մասնիկ/մկլ-ից պակաս կամ 400 000 պատճեն/մլ-ից ոչ ավելի վիրուսային ծանրաբեռնվածություն).

ուղեկցող հիվանդությունների կամ ուղեկցող դեղաթերապիայի մասին տեղեկությունները, որոնք կարող են էականորեն ազդել արյան մակարդման համակարգի կամ իմունառեակտիվության վրա (պետք է արտացոլվի տվյալ հարցին վերաբերող ցանկացած տեղեկատվություն):

Հետազոտության մեջ բուժառուների ներառումը

Հետազոտության մեջ ներառվում են բուժառուներ հետեւյալ պայմանների պահպանման դեպքում.

հետազոտության մեջ հետգրանցումային հետազոտության համար առնվազն 50 բուժառուի ներառում.

յուրաքանչյուր բուժառուի նկատմամբ հետագա հսկողությունը պետք է շարունակվի մինչեւ IX գործոնի պատրաստուկի առնվազն 100 օր ներմուծում ստանալը.

պարբերական հիմունքով բուժառուների հավաքագրման ընթացքի մասին տեղեկություններ ներկայացնելը (տեղեկատությունների տրամադրման կարգը պետք է համաձայնեցվի լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) հետ մինչեւ ընթացակարգի հաստատումը).

պատրաստուկի գրանցումից հետո 2 տարի անց անդամ պետության լիազորված մարմնին (փորձագիտական կազմակերպությանը) հետազոտության կատարման մասին միջանկյալ հաշվետվություն ներկայացնելը բուժառուների ընտրության արագության եւ ճշգրտության, հետազոտության կատարման ընթացքի, արդյունավետության եւ անցկացման ժամկետների պահպանման գնահատման համար.

հետգրանցումային հետազոտությունը պետք է ավարտվի IX գործոնի պատրաստուկի գրանցումից հետո 4 տարվա ընթացքում:

Հետազոտության անցկացման կարգը

Հետազոտության մեջ ներառված բուժառուները չպետք է ունենան ինհիբիտորների առկայության մասին վկայող կլինիկական դրսեւորումներ, իսկ ինհիբիտորների վերականգնումը եւ դրանց մասով թեստը պետք է հաստատվեն կենտրոնական լաբորատորիայում՝ վկայելով այն մասին, որ հետազոտության մեջ ներառելիս բուժառուի մոտ ինհիբիտորները բացակայում են: Այն դեպքում, երբ ինհիբիտորների մասով թեստը բացասական չէ, կենտրոնական լաբորատորիայում պետք է անցկացվի երկրորդ առանձին վերցված նմուշի կրկնակի հաստատող թեստավորում: Հետազոտությունների սխեման ներկայացված է աղյուսակում:

Աղյուսակ

Հետազոտությունների սխեմա

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Գնահատվող պարամետր | Նախկինում օգտագործվող պատրաստուկ[[6]](#footnote-6) | Հետազոտվող պատրաստուկ ՆՕ[[7]](#footnote-7) 1 | Հետազոտվող պատրաստուկ ՆՕ 10-15 | Հետազոտվող պատրաստուկ ՆՕ 50-75 | Հետազոտվող պատրաստուկ ՆՕ ~ 100 |
| Ինհիբիտորներ[[8]](#footnote-8) | × | ×[[9]](#footnote-9) | × | × | × |
| IX գործոնի ակտիվության վերականգնում | × | × | × | × | × |

Բուժառուի մոտ ինհիբիտորների առկայության կասկածի դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել դրանց թեստավորում:

Բուժառուների օրագրերի տվյալներով գնահատվում է տարում IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծման օրերի ընդհանուր քանակը եւ 1 տարում բուժառուի զանգվածի մեկ կիլոգրամի հաշվով միջին դեղաչափը (օգտագործում):

Հետազոտության մեջ ներառելիս յուրաքանչյուր բուժառուի համար բուժման ենթադրվող ռեժիմը եւ IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծման յուրաքանչյուր օրվա հիմնավորումը պետք է փաստաթղթավորվեն:

Արյունահոսության դեպքում. փաստաթղթավորված տեղեկություններ, բժիշկ-կլինիցիստի եւ բուժառուի կողմից բուժման ծանրության եւ արդյունքների մասին եզրակացությունը (օգտագործում):

Վիրահատության դեպքում պետք է հավաքագրվեն այլ տվյալներ (վիրահատության արձանագրություն) (օրինակ՝ վիրահատության տեսակը (պլանային կամ արտակարգ), բարդությունների մասին փաստաթղթերը, IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծման եղանակը. օգտագործումը):

Անհրաժեշտ է անցկացնել բոլոր անցանկալի ռեակցիաների մշտադիտարկում:

Ինհիբիտորների մակարդակի որոշման առանձնահատկությունները

Ինհիբիտորները պետք է որոշվեն, երբ IX գործոնի մակարդակը պլազմայում՝ մինչ փոխարինումը, հասնում է իր ստորնակետին (անհրաժեշտ է ներկայացնել վերջին ինֆուզիայի հետազոտության արդյունքների փաստաթղթային հաստատումը):

Ինհիբիտորների հաշվառման համար անհրաժեշտ է օգտագործել անկետաներ (հարցաթերթեր) կամ հաշվետվության այլ ձեւեր: Ըստ պահանջի՝ բուժառուների բուժման դեպքում (օրինակ՝ արյունահոսության դադարեցման անհրաժեշտության դեպքում) ինհիբիտորը կարող է մնալ չհայտնաբերված, եթե բուժառուները չեն ստացել բուժում 2-ից ավելի շաբաթվա ընթացքում: Թերապիան դադարեցնելուց հետո ինհիբիտորի պարունակության մակարդակը կարող է աստիճանաբար նվազել՝ իմունոգլոբուլինների կիսադուրսբերման (T1/2) փուլին համապատասխան: Ինհիբիտորների մասով թեստի դրական արդյունքի դեպքում անհրաժեշտ է նաեւ դեղակինետիկ պարամետրերի հետազոտություն (վերականգնման ցուցանիշ)՝ ինհիբիտորային ակտիվության հաստատման համար:

Ուղեկցող դեղաթերապիա: Ներկայումս բոլոր բուժառուները կարող են մասնակցել հետազոտություններում՝ պայմանով, որ նրանք իմունակոմպետենտ են (СD4-լիմֆոցիտների քանակը՝ 200 բջիջ/մկլ-ից ավելի, ՄԻԱՎ-բացասական են կամ ունեն վիրուսային 200 մասնիկ/ մկլ-ից պակաս մոտ 400000 պատճեն / մլ վիրուսային ծանրաբեռնվածություն): ՄԻԱՎ-վարակակիր բուժառուները ստանում են ինտենսիվ դեղաթերապիա, որի ազդեցությունը հայտնի չէ: Օրինակ՝ հայտնի չէ, կարող է արդյոք ազդել բարձր ակտիվ հակարետրովիրուսային թերապիան ինհիբիտորների ձեւավորման կամ բուժման արդյունավետության վրա: Նմանատիպ խնդիրներ կարելի է ակնկալել հեպատիտ С-ով տառապող բուժառուների շրջանում, որոնցից մի քանիսն ստանում են թերապեւտիկ պատրաստուկներ, մյուսների շրջանոմ նկատվում է թրոմբոցիտների առավել ցածր մակարդակ, լյարդի ֆունկցիայի անկում եւ կոագուլյացիայի փոփոխություն: Նշված բուժառուները կարող են ներառվել հետազոտության մեջ բուժառուների կոնկրետ այդ խմբում պատրաստուկների արդյունավետության մասին լրացուցիչ տվյալների ստացման համար, ընդ որում՝ անհրաժեշտ է ուղեկցող պաթոլոգիայով բուժառուների մասին հավաքագրել որքան հնարավոր է շատ տեղեկություններ:

**Գլուխ 27**. Պատվաստանյութերում թիոմերսալի հեռացման, կոնցենտրացիայի իջեցման կամ փոխարինման պահանջները

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Թիոմերսալ՝ մարդուն ներարկվող մի շարք պատվաստանյութերի բաղադրության մեջ մտնող հակամանրէային կոնսերվանտ։ Թիոմերսալը՝ ի լրումն հակամանրէային ֆունկցիայի, կարող է ազդել պատվաստանյութի հակածնության եւ կայունության վրա։ Թիոմերսալը եւ մյուս սնդիկօրգանական միացությունները ակտիվազրկված պատվաստանյութերում կիրառվում են՝

պատրաստի չբաժնեծրարված արտադրանք ստանալու փուլում՝ դրա կոնտամինացումը կանխելու համար․

արտադրության առավել վաղ փուլերում՝ որպես ակտիվազրկող միջոց կամ կոնտամինացումը կանխելու նպատակով։

2. Թիոմերսալը եւ մյուս սնդիկօրգանական միացությունները չեն օգտագործվում կենդանի պատվաստանյութերի արտադրության ժամանակ, քանի որ կարող են հանգեցնել ազդող նյութի ակտիվազրկմանը։ Անդամ պետությունների լիազորված մարմինները (փորձագիտական կազմակերպությունները) եւ արտադրողները թույլ են տալիս հակամանրէային միացությունների տվյալների օգտագործումը, քանի որ պատվաստանյութերի մանրէազերծման համար օգտագործվող մեթոդները (ջերմաստիճանը եւ (կամ) մանրէազերծող զտումը), այդ թվում՝ Միության դեղագրքում եւ անդամ պետությունների դեղագրքերում բերված մեթոդները, չեն կարող կիրառվել պատվաստանյութերի ազդող նյութերի համար։

3. Սնդիկօրգանական կոնսերվանտները կարող են օգտագործվել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, չբաժնեծրարված միջանկյալ արտադրանքի, պատրաստի չբաժնեծրարված արտադրանքի եւ (կամ) պատրաստի պատվաստանյութի արտադրության ընթացքում։

1.1. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերը

4. Որոշ պատվաստանյութերում, որոնցում թիոմերսալն օգտագործվում է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի արտադրության ընթացքում, սնդիկօրգանական միացություններն ապահովում են հակածնի միկրոկենսաբանական մաքրությունը (օրինակ՝ հավի սաղմերի վրա կուլտիվացումից հետո գրիպի վիրուսի հավաքման փուլով նախատեսված ընթացակարգերը նախատեսում են հակաբակտերալ ագենտի օգտագործումը արտադրանքն ստանալու տվյալ փուլում, քանի որ թիոմերսալի արդյունավետությունն այդ նպատակների համար հաստատված է)։ Թիոմերսալն օգտագործվում է նաեւ հակածնի ակտիվազրկման ժամանակ (օրինակ՝ կապույտ հազի բակտերիայի ջերմային ակտիվազրկման ժամանակ այն ավելացնում են որպես լրացուցիչ ագենտ)։

1.2. Չբաժնեծրարված միջանկյալ արտադրանքը

5. Պատվաստանյութերն իրենց անկայունության պատճառով չեն ենթարկվում վերջնական մանրէազերծման։ Իրենցից դեղակախույթ ներկայացնող համակցված պատվաստանյութերի որոշ չբաժնեծրարված բաղադրիչների եւ չբաժնեծրարված արտադրանքի համար մանրէազերծող զտումը խառնելուց կամ լցաբաշխումից առաջ կիրառելի չէ։ Այսպիսով՝ հակամանրէային կոնսերվանտի օգտագործումը բակտերիալ աղտոտման բացակայության եւ տարածման լրացուցիչ երաշխիք է։

1.3. Պատրաստի չբաժնեծրարված արտադրանքը եւ պատրաստի պատվաստանյութը (պատվաստանյութի սերիան)

6. Որոշ դեպքերում մեկ պատրաստի չբաժնեծրարված արտադրանքն օգտագործվում է արտադրության համար՝ ինչպես պատրաստի պատվաստանյութի բազմադեղաչափ առաջնային փաթեթվածքով (որում կոնսերվանտի ներկայությունը պարտադիր է՝ Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխան), այնպես էլ մեկ դեղաչափով առաջնային փաթեթվածքով։ Բազմադեղաչափ պատվաստանյութերի համեմատ մեկ դեղաչափով պատվաստանյութերի օգտագործումը համարվում է սկզբունքորեն առավել անվտանգ մոտեցում։ Պատվաստանյութերի համար մեկ դեղաչափով առաջնային փաթեթվածքների (կոնտեյներների) (այսուհետ՝ կոնտեյներներ) օգտագործման դեպքում, որպես կանոն, թիոմերսալի կամ ցանկացած այլ կոնսերվանտի օգտագործման համար հիմքերը բացակայում են։ Բազմադեղաչափ կոնտեյներները ունեն առավելություն կիրառման պարզության եւ արժեքի տեսանկյունից՝ բարդ պայմաններում զանգվածային պատվաստումների հետ կապված միջոցառումներ անցկացնելու անհրաժեշտության դեպքում (օրինակ՝ բնակչության մեծ խմբերի պատվաստումը կարճ ժամկետում)։ Չնայած բազմադեղաչափ կոնտեյներների մեջ լցված պատվաստանյութերում կոնսերվանտի առկայության պահանջին, եթե փաթեթվածքը բացելուց հետո դրա պարունակությունն օգտագործվում է սահմանափակ ժամանակահատվածում (օրինակ՝ մի քանի ժամվա ընթացքում), ապա կոնսերվանտի առկայության հատուկ անհրաժեշտություն չկա։ Սակայն բազմադեղաչափ կոնտեյներների օգտագործման անվտանգությունը պայմանավորված է ոչ միայն ժամանակով՝ փաթեթավածքը բացելուց հետո, այլ նաեւ սրվակի, ասեղի, ներարկիչի խցանափակման համակարգի մանրէազերծմամբ եւ դրանց պատշաճ օգտագործմամբ։

7. Կոնսերվանտի կիրառումը հնարավոր համարող գործոն է առանձին պատվաստանյութերի պղտորությունը, ինչը կարող է խոչընդոտել դրանցում մանրէային կոնտամինացման տեսողական բացահայտումը։ Այդ պատվաստանյութերում կոնսերվանտի առկայությունը բակտերիալ աճի բացակայության երաշխիքն է։

8. Մանուկների եւ փոքր տարիքի երեխաների համար պետք է օգտագործվեն պատվաստանյութեր առանց թիոմերսալի։

9. Պատվաստանյութերի սնդիկօրգանական կոնսերվանտներով ծանրաբեռնվածության նվազեցումը ձեռք է բերվում երեք հիմնական եղանակներով՝

պատրաստի պատվաստանյութում թիոմերսալի քանակի նվազեցմամբ․

պատվաստանյութի կազմից թիոմերսալի բացառմամբ․

այլընտրանքային կոնսերվանտով թիոմերսալի փոխարինմամբ։

Այս երեք տարբերակները միմյանց չեն բացառում, քանի որ սկզբնական փուլում արտադրողը կարող է պատվաստանյութում թիոմերսալի քանակի նվազման հետ կապված հայտարարություն անել փոփոխության մասին, եւ միեւնույն ժամանակ զուգահեռ մշակել պատվաստանյութ՝ կոնսերվանտի փոխարինմամբ, կամ պատվաստանյութ, որը լիովին զերծ է կոնսերվանտներից, ընդ որում նախընտրելի է վերջին տարբերակը։

10. Սնդիկօրգանական կոնսերվանտներ չպարունակող պատվաստանյութերը կարող են ստացվել այդ բաղադրիչները բացառելու եղանակով արտադրության բոլոր այն փուլերից, որոնք նախատեսում են դրանց ավելացումը։ Սնդիկօրգանական միացությունների ցածր պարունակությամբ պատվաստանյութերը կարող են ստացվել տվյալ միացությունները ֆիզիկաքիմիական եղանակներով հեռացնելու միջոցով կամ արտադրության եզրափակիչ փուլում այդ միացությունները բացառելու միջոցով։ Ընդ որում, սնդիկօրգանական միացությունների ցածր պարունակությունը չի կարող կատարել հակամանրէային կոնսերվանտի գործառույթներ։

11. Թիոմերսալի նվազեցումը կամ հեռացումը կարող է ազդել պատվաստանյութի միկրոկենսաբանական մաքրության, լուծելիության, հակածնության, իմունագենության, ռեակտոգենության եւ կայունության վրա։ Այսպիսով, տեխնոլոգիայի մեջ տվյալ փոփոխությունների կատարմանը պետք է նախորդեն լուրջ հետազոտություններ եւ վալիդացիոն միջոցառումներ։ Յուրաքանչյուր պատվաստանյութ պետք է ուսումնասիրվի անհատական կարգով։ Պատվաստանյութի անվտանգության, արդյունավետության եւ որակի վրա հնարավոր ազդեցությունը պետք է գնահատվի յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար։ Կրիտիկական վերլուծությունից հետո, որոշ դեպքերում կարող է պահանջվել կլինիկական հետազոտությունների անցկացում՝ անվտանգության եւ արդյունավետության վրա կատարվող փոփոխությունների ազդեցությունն ուսումնասիրելու համար։ Այսպիսով՝ փոփոխությունների ամբողջ գործընթացը պետք է դիտարկել որպես միջնաժամկետ եւ երկարաժամկետ միջոցառում։ Սույն գլխում ուսումնասիրվում են պատվաստանյութերի անվտանգության, արդյունավետության եւ որակի գնահատման հարցերը, որոնք առաջանում են՝ կապված նման փոփոխությունների հետ, ինչպես նաեւ գնահատման համար ներկայացվող փաստաթղթերի եւ տվյալների ծավալը։

2. Թիոմերսալի կոնցենտրացիայի նվազեցումը եւ (կամ) հեռացումը պատվաստանյութերից

12. Արտադրական գործընթացի վերջնական նպատակը պետք է լինի պատվաստանյութերի ստացումն առանց սնդիկօրգանական կոնսերվանտների։ Սակայն պատրաստի պատվաստանյութում կրճատել կոնսերվանտի կոնցենտրացիան՝ հասցնելով մինչեւ մնացորդային քանակների, հնարավոր է կարճաժամկետ հեռանկարում։ Դրան կարելի է հասնել արտադրության միջանկյալ փուլերում կոնսերվանտի հեռացման ֆիզիկաքիմիական մեթոդների օգտագործման միջոցով կամ դրա հեռացման, կամ քանակության նվազեցման միջոցով պատրաստի չբաժնեծրարված արտադրանքի ստացման ժամանակ բաղադրիչները միացնելու փուլում։

13. Ֆիզիկաքիմիական մեթոդներով սնդիկօրգանական կոնսերվանտների հեռացման գործընթացը (արտադրության գործընթացում օգտագործվող՝ այլ քիմիական նյութերի հեռացման գործընթացին ներկայացվող պահանջներին համանման) պետք է նկարագրված լինի, իսկ օգտագործվող մեթոդների արդյունավետությունը պետք է հաստատվի պատվաստանյութի առնվազն երեք սերիաների համար։

14. Կոնսերվանտի մնացորդային կոնցենտրացիայի մեծությունը պետք է սահմանված լինի եւ նշվի պատվաստանյութի մասնագրում։ Եթե կոնսերվանտի քանակական որոշման մեթոդը չունի բավարար զգայունություն (քանակական որոշման սահման), ապա տվյալ մեծությունը կարող է սահմանվել որպես հաշվարկային։ Մնացորդային կոնսերվանտի առկայությունը պետք է արտացոլված լինի դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում՝ դեղապատրաստուկի բժշկական կիրառման վերաբերյալ ցուցումներին եւ բժշկական կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների ընդհանուր բնութագրին ներկայացվող պահանջներին համապատասխան։

3. Թիոմերսալի փոխարինումը այլ հակամանրէային միջոցներով

15. Սնդիկօրգանական կոնսերվանտները կարող են փոխարինվել այլընտրանքային նյութերով, որոնք ներկայումս օգտագործվում են պատվաստանյութերի արտադրության մեջ։ Ընդ որում, այլընտրանքային նյութը պետք է ունենա համապատասխան հակամանրէային արդյունավետություն։ Ներկայացվող փաստաթղթերը պետք է ներառեն պատվաստանյութերի առնվազն երեք սերիաների պահպանման վերաբերյալ հետազոտության արդյունքները՝ կոնսերվանտը փոխարինելուց հետո, ինչպես նաեւ, անհրաժեշտության դեպքում, նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքները։

16. Կոնսերվանտի փոխարինումը պետք է կատարել միայն «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցությունը մանրակրկիտ ուսումնասիրելուց հետո՝ հակամանրէային արդյունավետությանը, հակածնի (հակածնինների), օժանդակ նյութերի եւ առաջնային փաթեթվածքի հետ այլընտրանքային նյութի համատեղելիությանը ներկայացվող պահանջներին, ինչպես նաեւ պատվաստանյութի կայունության, անվտանգության եւ արդյունավետության վրա ազդեցությանը համապատասխան։

17. Եթե սնդիկօրգանական միացությունները փոխարինվում են որպես ակտիվազրկող ագենտ օգտագործվող նյութով, ապա նման փոխարինման արդյունավետության հետազոտությունը պետք է հաստատի, որ նոր միացության ակտիվազրկող ունակությունը առնվազն համարժեք է նախկինում օգտագործվող միացության արդյունավետությանը։

Նման հետազոտությունն անհրաժեշտ է իրականացնել ակտիվազրկման առնվազն երեք անկախ ցիկլերում։

18. Պատվաստանյութերում հակամանրէային միջոցների ներառման վերաբերյալ ընդհանուր ցուցումները պարունակվում են նաեւ Միության դեղագրքում, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերում։

4. Թիոմերսալի կոնցենտրացիայի նվազեցման, հեռացման կամ փոխարինման ազդեցությունը պատվաստանյութի միկրոկենսաբանական մաքրության վրա

19. Սնդիկօրգանական կոնսերվանտների կամ ցանկացած այլ հակամանրէային միացությունների օգտագործման հիմնական նպատակը պատվաստանյութի միկրոկենսաբանական մաքրության ապահովումն է (բակտերիալ կոնտամինացման բացակայություն)։ Կոնսերվանտը բացառելու, փոխարինելու կամ դրա կոնցենտրացիան նվազեցնելու հիմնական անցանկալի արդյունքը կարող է լինել պատվաստանյութի որակի վատթարացումն այնպիսի ցուցանիշների առումով, ինչպիսիք են կողմնակի միկրոֆլորայի առկայությունը, մանրէազերծությունը եւ էնդոտոքսինների պարունակությունը։ Թիոմերսալի կոնցենտրացիայի նվազեցման կամ դրա հեռացման (կամ՝ հնարավորության դեպքում փոխարինման) գործընթացի վալիդացումը պետք է հիմնված լինի արտադրանքի միկրոկենսաբանական մաքրության տվյալների վրա՝ արտադրության համապատասխան փուլերում, ներառյալ բոլոր այն փուլերը, որոնցում հակամանրէային միջոցը բացառվել կամ փոխարինվել է եւ այլ փուլերում, որոնցում այս գործընթացը կարող է ազդեցություն ունենալ պատվաստանյութի որակի վրա։

20. Միկրոֆլորայի եւ էնդոտոքսինների մակարդակի վերաբերյալ տեղեկությունները պետք է պարունակեն համեմատական վերլուծություն նախկինում ստացված տվյալների հետ՝ նախքան կոնսերվանտի հետ կապված փոփոխությունները արտադրության գործընթացում կատարելը։ Նման տեղեկությունները պետք է ստացվեն պատվաստանյութի առնվազն երեք սերիաների փորձարկումների արդյունքում։

21. Պահպանումից հետո միկրոկենսաբանական մաքրության վերաբերյալ տվյալները պետք է ներառեն պատվաստանյութի առնվազն երեք սերիայի հետազոտության արդյունքները։

5. Թիոմերսալի կոնցենտրացիայի նվազեցման, հեռացման կամ փոխարինման ազդեցությունը պատվաստանյութի որակի վրա

22. Թիոմերսալի կոնցենտրացիայի իջեցումը, դրա հեռացումը կամ փոխարինումն այլ հակամանրէային կոնսերվանտով կարող են ազդել պատվաստանյութի ոչ միայն անվտանգության, այլ նաեւ արդյունավետության վրա։ Օրինակ՝ սնդիկօրգանական միացությունների իոնների հետքերը կայունացնող ազդեցություն ունեն հեպատիտ B-ի (HbsAg) վիրուսի մակերեսային հակածնի վրա, որը հեպատիտի դեմ ռեկոմբինանտ պատվաստանյութի ազդող նյութն է։ Սնդիկօրգանական միացությունները կայունացնող ազդեցություն նաեւ ունեն բոլոր այն պատվաստանյութերի վրա, որոնք պարունակում են կապույտ հազի բջջային բաղադրիչ։ Ընդհանուր առմամբ, սնդիկօրգանական կոնսերվանտները կարող են փոխգործակցել պատվաստանյութի հակածինների հետ եւ արտադրության որոշ կամ բոլոր փուլերում դրանց նվազեցումը, հեռացումը կամ փոխարինումը կարող են ազդել հակածնի որակի վրա։ Այդ պատճառով սնդիկօրգանական միացությունների նվազեցմանը, փոխարինմանը կամ հեռացմանը վերաբերող բոլոր փոփոխությունները պետք է հաստատվեն պատվաստանյութի կայունության եւ դրա մյուս բնութագրերի վերաբերյալ համապատասխան տվյալներով՝ ներառյալ ակտիվության վերաբերյալ տվյալները։ Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում անհրաժեշտ է դիտարկել կայունության վերաբերյալ արդիական տվյալները ներկայացնելը, քանի որ կայունության վերաբերյալ տվյալների ամբողջական հավաքածուն կարող է չպահանջվել։

23. Այն դեպքերում, երբ մասնագրին համապատասխանելու վերաբերյալ պատվաստանյութի որակի հաստատումը բավարար չէ, անհրաժեշտ է սպիտակուցի կառուցվածքի, խառնուրդների պրոֆիլի եւ կենսաբանական ակտիվության ավելի մանրամասն նկարագրություն։ Պատվաստանյութի կազմում փոփոխություններ կատարելուց հետո այն բնութագրող բոլոր տվյալները պետք է ստացվեն՝ համեմատած հաստատված տեխնոլոգիայի համաձայն արտադրված պատվաստանյութի կազմի հետ։ Այն դեպքերում, երբ թիոմերսալը բացառվել կամ փոխարինվել է արտադրության եզրափակիչ փուլերում, կարող են առաջանալ դժվարություններ հակածնի վրա տվյալ փոփոխությունների ազդեցությունը ուսումնասիրելու առումով, քանի որ հակածնի կոնցենտրացիան, օժանդակ նյութերը, ինչպես նաեւ ադյուվանտների վրա հակածնի ադսորբումը կարող են խոչընդոտել կամ ոչ սպեցիֆիկ ձեւով ազդել հետազոտության արդյունքների վրա։ Ինչպես նաեւ ուսումնասիրված բնութագրերի հիման վրա պետք է որոշվի համապատասխան լրացուցիչ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անհրաժեշտությունը՝ համեմատած թիոմերսալ պարունակող պատվաստանյութի հետ։ Որոշ պատվաստանյութերի համար կարող են կիրառվել սույն կանոնների 9.1 գլխի դրույթները։

6. Պատվաստանյութերի անվտանգությանը եւ   
արդյունավետությանը վերաբերող հարցերը

24. Չնայած, որ պատրաստի պատվաստանյութի (պատրաստի խմբաքանակի) փուլում ավելացվող թիոմերսալի հեռացումը չպետք է զգալիորեն ազդի դրա արդյունավետության վրա, պետք է հաստատվի, որ պատվաստանյութն ունի կենսաբանական բնութագրեր, որոնք հավասարապես կայուն են սկզբնական կազմի համեմատ: Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտությունը պետք է դիտարկել յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար։

6.1. Արդյունավետությունը

25. Եթե կլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ են համարվում, ապա դրանց անցկացման ընթացքում անհրաժեշտ է սահմանել համարժեքությունը թիոմերսալ պարունակող պատվաստանյութի եւ թիոմերսալ չպարունակող պատվաստանյութի միջեւ՝ օգտագործելով հետազոտությունների համապատասխան դիզայնները։ Հայտատուն պետք է ցույց տա, որ թիոմերսալ չպարունակող պատվաստանյութը չի զիջում թիոմերսալ պարունակող սկզբնական պատվաստանյութին։ Տվյալ պատվաստանյութերի միջեւ թերապեւտիկ համարժեքությունը պետք է սահմանվի դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում՝ Միության մարմինների ակտերին համապատասխան։

26. Հետազոտության հզորությունը պետք է բավարար լինի համարժեքության առումով փորձարկման համար։ Եթե պատվաստանյութն ի սկզբանե մշակվել է առանց թիոմերսալի պարունակության, ապա անհրաժեշտ չէ թերապեւտիկ համարժեքություն սահմանել թիոմերսալ պարունակող հակածնի առումով նմանությամբ պատվաստանյութի հետ:

27. Թիոմերսալ չպարունակող պատվաստանյութի պատվաստանյութային հակածնի իմունագենության ապացույց կարելի է ստանալ, եթե պատվաստանյութային հակածինն արդեն նման համակցված պատվաստանյութի կազմի մեջ է։

6.2. Անվտանգությունը

28. Թիոմերսալի հեռացումը կամ պարունակության նվազեցումը կարող է ունենալ բացասական ազդեցություն պատվաստանյութի անվտանգության համար եւ այդ պատճառով պահանջում է առանձին ուսումնասիրություն։ Պատվաստանյութի արդյունավետության վրա թիոմերսալի հեռացման բացասական ազդեցությունն ուսումնասիրելու համար համեմատական հետազոտությունների ընթացքում անհրաժեշտ է բացահայտել առնվազն մեկ՝ թիոմերսալի առկայությունից առավել կախվածություն ունեցող գործոնը (կամ այն գործոնները, որոնց համար գոյություն ունի թիոմերսալի առկայությունից կախվածության դեղաբանական հիմնավորում)։ Օրինակ, պարզվել է, որ մեկ վիրուսային պատվաստանյութի ներարկման գերջերմային ռեակցիաների ատիպիկ բարձր հաճախականությունը կապված է եղել դրա կազմից թիոմերսալի հեռացման հետ։ Այսպիսով, հայտատուի պատասխանատվությունը բավարար հզորության հետազոտությունների արդյունքում ստացված՝ անվտանգության եւ արդյունավետության վերլուծության վերաբերյալ հավաստի տեղեկությունները ներկայացնելու մեջ է։

29. Սնդիկօրգանական միացության համար այլընտրանքային համարվող՝ կոնսերվանտ պարունակող համակցված պատվաստանյութի անվտանգության վերաբերյալ տվյալները չեն կարող հաստատել կոնսերվանտ չպարունակող կամ դրա նվազեցված քանակությունը պարունակող պատվաստանյութի անվտանգությունը։ Տվյալ դեպքում այլընտրանքային միացությունը կարող է կատարել թիոմերսալի բոլոր կամ որոշ ֆունկցիաներ։ Այդ դեպքերում կարող է պահանջվել լրացուցիչ հետազոտություն։

30. Միեւնույն ժամանակ, առանց թիոմերսալի պատվաստանյութում հակածնի պահպանվածությունը հաստատող տվյալները կարող են ստացվել՝ հաշվի առնելով առանց թիոմերսալի համակցված պատվաստանյութի հետազոտության արդյունքները, որի կազմում ներառված է տվյալ հակածինը։

7. Թիոմերսալի փոխարինումն այլ հակամանրէային միջոցներով

31. Դեղապատրաստուկի անվտանգությունն ու արդյունավետությունը կարող են անուղղակիորեն հաստատվել պատվաստանյութային հակածնի իմունագենության վերաբերյալ տվյալներով այլընտրանքային կոնսերվանտի առկայության պայմաններում, օրինակ՝ 2-ֆենօքսիէթանոլի ազդեցության վերաբերյալ տվյալները կարող են ստացվել դեղապատրաստուկի կլինիկական հետազոտությունների հիման վրա, որում կոնսերվանտ չպարունակող պատվաստանյութային հակածինը համակցված պատվաստանյութի կազմում միավորվել է մյուս պատվաստանյութային հակածինների հետ՝ 2-ֆենօքսիէթանոլի առկայության պայմաններում: Այս դեպքում արդյունքները վավերական են միայն նույն արտադրողի պատվաստանյութային հակածինների համար։ Կոնսերվանտի փոխարինումից հետո հարաբերական արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը սահմանելու նույնանման մոտեցումները կիրառվում են նաեւ թիոմերսալի հեռացման դեպքում։

32. Սույն գլխի դրույթներում սահմանվում են ընդհանուր մոտեցումները երեք առաջարկվող փոփոխությունների համար՝ թիոմերսալի կոնցենտրացիայի նվազեցման, բացառման կամ փոխարինման, սակայն յուրաքանչյուր պատվաստանյութ անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից դրա գրանցման ժամանակ դիտարկվում է՝ հաշվի առնելով դրա անհատական առանձնահատկությունները։

**Գլուխ 28.** Գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութերի մշակման եւ որակի գնահատման պահանջները

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն գլխի դրույթները տարածվում են Միության մաքսային տարածքում գրանցման համար նախատեսված՝ գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային, նախահամավարակային (զոոնոզ) եւ համավարակային պատվաստանյութերի մշակման, որակի եւ որակի գնահատման հետ կապված ընթացակարգերի վրա, ինչպես նաեւ գրանցված սեզոնային, համավարակային եւ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի գրանցման դոսյեում փոփոխություններ կատարելու դեպքում՝ գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութերի շտամների կազմի փոփոխման (թարմացման) ժամանակ։

2. Պահանջները տարածվում են ակտիվազրկված պատվաստանյութերի վրա՝ առանց ադյուվանտի կամ ադյուվանտով, գրիպի կանխարգելման համար կենդանի թուլացված պատվաստանյութերի վրա (ԳԿՊ)։

3. Սույն գլխի դրույթները կիրառելի են նաեւ պատվաստանյութի այլընտրանքային հակածիններ պարունակող ակտիվազրկված պատվաստանյութերի նոր տեսակների համար կամ նոր գենաինժեներային կառուցվածքների հիման վրա կենդանի պատվաստանյութերի համար։

4. Պահանջները ռեկոմբինանտ գենաինժեներային կառուցվածքների հիման վրա պատվաստանյութերի համար, որոնք մեկ էքսպրեսիայի արտադրանքի մեջ համատեղում են գրիպի մեծ թվով տարբեր վիրուսների էպիտոպները, եւ նուկլեինաթթուների հիման վրա պատվաստանյութերի համար սույն գլխում չեն դիտարկվում։

5. Բոլոր նոր պատվաստանյութերի գրանցման հարցերով, որոնց համար սույն գլխի դրույթներն ամբողջությամբ կիրառելի չեն, հայտատուները պետք է դիմեն անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ (փորձագիտական կազմակերպություններ) գիտական խորհրդատվություն ստանալու համար՝ Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների 26-րդ հոդվածին համապատասխան։

6. Սույն գլխի նպատակներով հասկացությունները կիրառվում են Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 24 հավելվածով սահմանված իմաստներով։

2. Որակի վերաբերյալ պահանջները՝ սեզոնային գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային ակտիվազրկված պատվաստանյութերի գրանցման հայտ ներկայացնելիս

7. Գրիպի կանխարգելման համար նոր սեզոնային պատվաստանյութի գրանցման մասին հայտին կից պետք է ներկայացվի փաստաթղթերի փաթեթ՝ Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածին համապատասխան։

8. Որակի հարցերին վերաբերող տեղեկությունները պետք է ներկայացվեն գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի գրանցման դոսյեի 2-րդ եւ 3-րդ մոդուլներում։

9. Սույն գլխի 20-74 կետերով սահմանված՝ գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլին ներկայացվող պահանջները բերված են գրանցման դոսյեի բաժինների համարների նշմամբ՝ ընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթի ձեւաչափով, Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 4 հավելվածի համաձայն։

10. Գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութերի արտադրության մեջ որպես հիմնանյութ օգտագործվում են հավի զարգացող սաղմերը (ՀԶՍ) կամ բջիջների պիտանի կուլտուրաները, որոնք պետք է համապատասխանեն Միության դեղագրքի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածի (մենագրության) պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջներին։

11. Գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի դեղագրքային հոդվածի (մենագրության) պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջներին։

12. Գրիպի վիրուսի ցանքսային նյութի համար հավի զարգացող սաղմերը պետք է ստացվեն մեկուսացված, մշտապես վերահսկվող տնտեսություններից, որոնք զերծ են սպեցիֆիկ ախտածին ֆլորայից (SPF):

13. Հավի սաղմերը, որոնք նախատեսված է օգտագործել պատվաստանյութի արտադրության համար, պետք է վերցվեն SPF կատեգորիայի հավերի առողջ գլխաքանակից կամ պետք է ստացվեն թռչնաբուծական տնտեսություններից, որոնք ապահով են մարդու համար ախտածին հարուցիչների առումով (մատակարարվող սաղմերի որակը պետք է հաստատված լինի անասնաբուժական վկայականներով եւ մուտքի հսկողությամբ՝ մարդու համար ախտածին հարուցիչների բացակայության առումով (ադենովիրուս, միկոպլազմա, թռչունների լեյկոզ) կամ մարդու համար ախտածին հարուցիչների բացակայությունը հաստատող՝ հավի սաղմեր արտադրողի փաստաթղթի առկայությամբ)։

14. Տարբեր շտամների հետ աշխատելու ընթացքում ստացված տվյալները պետք է օգտագործվեն տվյալների միավորված բազա ստեղծելու համար, որն օգտագործվում է, որպեսզի մանրամասն նկարագրվեն պատվաստանյութի որակի վերաբերյալ պահանջները արտադրության գործընթացը որոշակի շտամին հարմարեցնելուց (օպտիմալացնելուց) հետո՝ սեզոնային պատվաստանյութի շտամների կազմի փոխման (թարմացման) դեպքում։

2.1. Շտամ-թեկնածուներ գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության համար

15. Գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութեր ստանալու համար օգտագործվող շտամ-թեկնածուները ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվող գրիպի վիրուսի շտամներ են եւ պիտանի են սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության համար։ Հեռանկարում, պատվաստանյութերի արտադրողներին նման շտամների մատակարարմամբ, արտադրության մեջ ցանքային նյութերի բանկերի ստեղծման համար զբաղվում են ԱՀԿ-ի գրիպի հարցերով համագործակցող կենտրոնները (WHO Collaborating Centre (СС)), ԱՀԿ-ի մասնագիտացված լաբորատորիաները (WHO Essential Regulatory Laboratory (ERL)) եւ այլ՝ գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուների ստացման մեջ մասնագիտացված սերտիֆիկացված լաբորատորիաները։

16. Գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության գործընթացն առավել ճկուն դարձնելու համար շտամ-թեկնածուն ժամանակին ստանալու նպատակով պատվաստանյութեր արտադրողներն իրավունք ունեն մշակելու սեփական շտամ-թեկնածուն, եթե այդպիսի շտամը կբավարարի ԱՀԿ-ի հանձնարարականները:

17. Մոլեկուլյար կենսաբանության մեթոդների եւ (կամ) տեխնոլոգիաների ակտիվ եւ շարունակական մշակման եւ վերափոխման կապակցությամբ անհրաժեշտ է հիմնավորել դրանց կիրառման հնարավորությունը եւ պիտանիությունը գրիպի դեմ՝ սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար շտամ-թեկնածուն ստանալու եւ ատեստավորելու համար։ Պատվաստանյութ արտադրողը պարտավոր է սահմանել շտամ-թեկնածուի պիտանիությունը սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար, ինչպես նաեւ ստեղծել ցանքային նյութ՝ պահպանելով դրա հետ մեկտեղ ԱՀԿ-ի հանձնարարականները սեզոնային գրիպի պատվաստանյութի կազմի վերաբերյալ։

Շտամ-թեկնածուի մշակումը գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության համար

18. Շտամ-թեկնածուները սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար կարող են մշակվել հետեւյալ հիմնանյութերից մեկի օգտագործմամբ՝

հավի զարգացող սաղմերի․

հավի զարգացող սաղմերից ստացված բջիջների․

կաթնասունների բջիջների (սույն գլխի թիվ 1 հավելվածի ցուցումներին համապատասխան):

19. Շտամ-թեկնածուն գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար կարող է լինել՝

դասական ռեասորտացիայի մեթոդի օգնությամբ ստացված բարձրարդյունավետ ռեասորտանտ վիրուս։ Այս վիրուսը պարունակում է կոդավորող հեմագլյուտինին (НА) եւ նեյրամինիդազա (NA), գենոմի հատվածներ՝ ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկված գրիպի վիրուսի համաճարակայնորեն արդիական շտամից, իսկ մնացած հատվածները՝ բարձր վերարտադրողականության շտամ-դոնորից (PR8 կամ նույնանման շտամից)։ Գենոմի համակցությունը պատահական է, այն սահմանվում է, օրինակ, որպես 5:3 կամ 6:2, որտեղ առաջին թիվը նշանակում է բարձր վերարտադրողականության շտամի գենոմի հատվածների քանակը, իսկ երկրորդը՝ վայրի տեսակի գրիպի վիրուսի՝ առաջարկվող գենոմի հատվածների քանակը։ Ռեասորտանտը պետք է պարունակի առնվազն վայրի տեսակի գրիպի վիրուսի շտամի հեմագլուտինին եւ նեյրամինիդազա։ Գրիպի հարցերով ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոնը, սահմանված ընթացակարգի կիրառմամբ, պետք է հաստատի ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկված շտամին ռեասորտանտ վիրուսի հակածնային համապատասխանությունը

հակադարձ գենետիկայի մեթոդների օգնությամբ ստացված ռեասորտանտ վիրուս (այդ թվում՝ գրիպի վիրուսի գեների արհեստականորեն սինթեզված հաջորդականությունների օգտագործմամբ)։ Տվյալ շտամները գենոմի մեջ կառուցվում են որոշակի համադրությամբ եւ, որպես կանոն, պարունակում են НА եւ NA կոդավորող հատվածները գրիպի վիրուսի համաճարակային արդի շտամից եւ գենոմի մնացած վեց հատվածները՝ PR8-ից կամ մյուս հարմար բարձր արտադրողականության դոնորային շտամներից։ Գրիպի հարցերով ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոնը, սահմանված ընթացակարգի կիրառմամբ, պետք է հաստատի ռեասորտանտ վիրուսի հակածնային համապատասխանությունը համաճարակայնորեն արդիական շտամին

ռեասորտանտ չհանդիսացող վիրուս (վայրի տեսակի գրիպի վիրուս)։

Շտամ-թեկնածուի որակը եւ որակի գնահատումը՝ գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության համար

20. Հավի զարգացող սաղմերում կամ բջջային կուլտուրաներում ստացված շտամ-թեկնածուի արտազատման աղբյուրը եւ պասաժների պատմությունը պետք է հայտնի լինեն եւ հավանություն ստանան անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից։ Արտադրողի կողմից դասական ռեասորտացիայի կամ հակադարձ գենետիկայի մեթոդով ստացված շտամ-թեկնածուների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար շտամ-թեկնածուի մշակման ընդհանուր նկարագրությունը (ցանքային նյութի մշակման պատմություն, պասաժի մակարդակ): Համապատասխան տեղեկությունները ներառվում են գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.3 բաժնում։ Անհրաժեշտ է վարել լաբորատոր մատյաններ, որոնք պետք է ներառեն փաստաթղթային հաստատում այն մասին, որ շտամ-թեկնածուի հետ աշխատանքներ տանելու ընթացքում գրիպի ցանկացած այլ վիրուսների կամ նշված վիրուսների գենետիկական նյութի հետ աշխատանքներ չեն իրականացվել՝ խաչաձեւ կոնտամինացում թույլ չտալու նպատակով։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն գլխի թիվ 1 հավելվածի դրույթները։

21. Այն դեպքում, երբ որպես շտամ-թեկնածու օգտագործվում է հակադարձ գենետիկայի մեթոդների (այդ թվում՝ վիրուսի արհեստականորեն սինթեզված գենետիկական հաջորդականությունների) օգնությամբ ստացված ռեասորտանտ վիրուսը, անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն գլխի 92-98-րդ կետերում նշված որակի վերաբերյալ պահանջները։ Սույն գլխի թիվ 2 հավելվածում ներկայացված է հակադարձ գենետիկայի մեթոդների օգնությամբ ստացված՝ պատվաստանյութի արտադրության համար շտամ-թեկնածուի մշակման նկարագրության սխեմայի օրինակը։

22. Եթե արտադրողն ինքնուրույն ռեասորտանտ վիրուս է մշակում (վայրի տեսակի գրիպի վիրուսից կամ մոլեկուլային կենսաբանության մեթոդների օգտագործմամբ), ապա անհրաժեշտ է իրականացնել համապատասխան փորձարկումներ (հակածնային բնութագրերի ուսումնասիրություն, գենետիկական հաջորդականության վերլուծություն)։ Այդ թվում՝ հեմագլուտինացիայի արգելակման խաչաձեւ ռեակցիայի մեթոդի օգտագործմամբ անհրաժեշտ է հաստատել ռեասորտանտ վիրուսի հակածնային համապատասխանությունը (այսինքն՝ ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվող՝ վայրի տեսակի НА շտամին պատկանելության սահմանումը)։ Ստացված ռեասորտանտի հակածնային կառուցվածքի համապատասխանության գնահատումը պետք է իրականացնի եւ փաստաթղթերով հաստատի նաեւ գրիպի հարցերով ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոններից մեկը։

2.2. Վիրուսային ցանքսային նյութի որակի գնահատումը

23. Վիրուսային ցանքային նյութի որակի հարցերին վերաբերող տեղեկությունները՝ ստացումը, ատեստավորումը, կողմնակի ագենտների առկայության առումով փորձարկումներն անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.3 բաժնում։

Վիրուսային ցանքային նյութի ստացումը

24. Պատվաստանյութի արտադրությունը հիմնված է ցանքային վիրուսների համակարգի (seedlot) օգտագործման վրա։ Գրիպի վիրուսի ցանքային նյութի վերարտադրությունն իրականացվում է հավի զարգացող սաղմերում կամ բջիջների համապատասխան կուլտուրաներում, որոնց որակը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածի (մենագրության) պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջներին։ Օգտագործման համար նախատեսվող հավի սաղմերը պետք է վերցվեն SPF կատեգորիայի հավերի առողջ գլխաքանակից։

25. Արտադրական պրակտիկայի կանոնների պահանջներին համապատասխան՝ նշված տեխնոլոգիական ընթացակարգերը պետք է իրականացվեն ասեպտիկ պայմաններում պատշաճ մանրէաբանական հսկողությամբ։ Ցանքային վիրուսների համակարգի ստեղծման համար սկզբնական շտամը պատվաստանյութի արտադրության համար շտամ-թեկնածուն է, որն ստացվել է գրիպի հարցերով ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոններից, ԱՀԿ-ի մասնագիտացված լաբորատորիաներից եւ այլ սերտիֆիկացված լաբորատորիաներից, որոնք մասնագիտանում են գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուներ ստանալու մեջ, կամ արտադրողի կողմից մշակված շտամ-թեկնածուն է։

Վիրուսային ցանքային նյութի հսկողությունը

26. Յուրաքանչյուր ցանքային նյութերի НА եւ NA հակածիններն ստուգվում են իսկության առումով հեմագլուտինացիայի արգելակման ռեակցիայի (ՀԱԱՌ) եւ նեյրամինիդազայի ակտիվության արգելակման ռեակցիայի (ՆԱԱՌ) մեթոդներով։ Դրա համար օգտագործվում են սպեցիֆիկ հակաշիճուկներ, որոնք ստացվում են գրիպի հարցերով ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոններից։ Եթե նշված ռեակտիվները հասանելի չեն կամ բավարար չափով սպեցիֆիկ չեն, ապա ցանքային վիրուսի նշված ցուցանիշի համար կիրառվում են այլընտրանքային փորձարկումներ (օրինակ՝ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա (ՊՇՌ))։ Եթե համապատասխան ռեակտիվներն առկա են, ապա իսկությունը որոշելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան փորձարկումներ։

27. Անհրաժեշտ է ցանքային վիրուսի (աշխատանքային ցանքային նյութի եւ (կամ) աշխատանքային ցանքային վիրուսի առաջին պասաժի (վերջնական վիրուսային հավաքածու) մակարդակում իրականացնել վիրուսի յուրաքանչյուր նոր շտամի՝ НА եւ NA սինթեզի համար պատասխանատու գեների գենետիկական անալիզ եւ համեմատել պատվաստանյութի արտադրության համար շտամ-թեկնածուի հետ (կամ տվյալների բազայից հանրամատչելի տեղեկատվության հետ): Նման տեղեկատվությունը, փորձնական տվյալների կուտակմանը զուգընթաց, պետք է կապվածություն ունենա պատվաստանյութի իմունագենության եւ (կամ) արդյունավետության հետ։ Աշխատանքային ցանքային նյութը պետք է լինի 15 պասաժից ոչ ավելի։

Փարձարկումներ՝ կողմնակի ագենտների առկայության առումով

28. Ցանքային վիրուսն անհրաժեշտ է ստուգել կողմնակի ագենտների բացակայության առումով՝ Միության դեղագրքի դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջներին համապատասխան, հավի զարգացող սաղմերում կամ բջիջների կուլտուրաներում ստացված` գրիպի կանխարգելման համար ակտիվազրկված պատվաստանյութերի առումով։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ ռեակտիվները եւ կենդանական ծագման սուբստրատները, որոնք օգտագործվում են պատվաստանյութի համար ցանքային նյութ պատրաստելու մեջ, հնարավորինս կարող են առաջացնել վիրուսային անվտանգության լրացուցիչ ռիսկ։

29. Քանի որ ցանքային վիրուսներում, որոնք պատրաստված են հավի զարգացող սաղմերի կամ դասական ռեասորտացիայի կամ հակադարձ գենետիկայի մեթոդների օգտագործմամբ շտամ-թեկնածուներից բջիջների կուլտուրաների օգտագործմամբ՝ կողմնակի ագենտների առկայության առումով գնահատումը տարբեր կլինի, ռիսկի գնահատումը պետք է իրականացվի եւ ներառի՝

տեղեկատվություն այն վիրուսների (նոր եւ (կամ) հայտնվող) վերաբերյալ, որոնք պոտենցիալ կարող են առկա լինել կլինիկական փորձանմուշներում (մեկուսիչներում), որոնք օգտագործվում են պատվաստանյութերի համար շտամ-թեկնածուների արտադրության մեջ։ Որպես կոնտամինացնող ագենտներ թույլատրվում է դիտարկել այնպիսի ախտածին միկրոօրգանիզմներ, ինչպիսիք են՝ շնչառական սինցիցիալ վիրուսը, ադենովիրուսը, պարագրիպի վիրուսը, կորոնավիրուսը, ռինովիրուսը, էնտերովիրուսը, Էպշտեյն-Բարրի վիրուսը, հասարակ հերպեսի վիրուսը, ցիտոմեգալովիրուսը եւ միկոպլազմաները․

շտամի արտադրության եւ արտազատման համար հիմնանյութերի ընկալունակությունը կողմնակի ագենտների նկատմամբ․

վիրուսային անվտանգության ռիսկերը, որոնք կապված են հումքի, ռեակտիվների եւ կենդանական ծագման հիմնանյութերի օգտագործման հետ ցանքային վիրուսների պատրաստման ժամանակ․

ավելի վաղ իրականացված փորձարկումների արձանագրությունները՝ կողմնակի ագենտների առումով։

30. Սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար շտամ-թեկնածուի պատրաստմանը վերաբերող տեղեկատվությունն անհրաժեշտ է ստանալ գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութի արտադրության համար շտամներ-թեկնածուների մատակարարից։ Նման տեղեկատվություն չներկայացվելու դեպքում տվյալ փաստը պետք է հաշվի առնել ռիսկերի գնահատման ժամանակ։ Ռիսկերի գնահատումը պետք է հիմք հանդիսանա մասնագրի եւ կողմնակի ագենտների առկայության առումով ցանքային նյութերի փորձարկումների ցանկի ձեւավորման համար։ Ռիսկերի գնահատումը վերանայվում է, երբ հասանելի է դառնում պոտենցիալ վիրուսային կոնտամինանտների վերաբերյալ նոր տեղեկատվությունը, իրականացվող համապատասխան փորձարկումների հիմնավորումը ներկայացվում է շտամների կազմի ամենամյա փոփոխման (թարմացման) շրջանակներում։

31. Եթե հիմնանյութը ցանքային նյութում հայտնաբերված կոնտամինանտի նկատմամբ լինում է ընկալունակ, ապա նման ցանքային նյութը օգտագործման համար համարվում է ոչ պիտանի։ Եթե հիմնանյութը այդ կոնտամինանտի նկատմամբ կայուն է, ապա անհրաժեշտ է միջոցներ ձեռնարկել՝ վստահ լինելու համար, որ արտադրության ընթացքում կոնտամինանտը աշխատանքային ցանքային նյութում էլիմինացվում (վերացվում) եւ (կամ) ակտիվազրկվում է։

32. Այն դեպքում, երբ սեղմ ժամկետում անհրաժեշտ է փոխարինել արտադրական շտամը, գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութեր արտադրողները լրացուցիչ պետք է մշակեն մարդու համար ախտածին՝ պոտենցիալ կոնտամինանտների պարզելուն ուղղված մեթոդներ (օրինակ՝ մուլտիպլեքսային ՊՇՌ, որը արդյունավետ կարող է օգտագործվել սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության ժամանակավոր սահմանափակումների պայմաններում)։

33. Անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ համաձայնեցնելու դեպքում եւ վալիդացում անցկացնելուց հետո նշված մեթոդները կիրառվում են որպես այլընտրանք՝ կողմնակի ագենտների առումով, որոնք նկարագրված են Միության դեղագրքի դեղագրքային հոդվածում (մենագրությունում), իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ նկարագրված են անդամ պետությունների դեղագրքերում։

34. Թույլատրվում է, որ պատրաստի պատվաստանյութում կողմնակի ագենտների բացակայությունն ապահովելու ռազմավարությունները համակցեն ցանքային վիրուսի փորձարկումները, արտադրության վերջին փուլերում համապատասխան փորձարկումները (ակտիվազրկված միավալենտ չբաժնեծրարված արտադրանքից յուրաքանչյուրի մակարդակում), ինչպես նաեւ արտադրության գործընթացների վալիդացումը։ Ընտրված ռազմավարությունը պետք է պատշաճորեն հիմնավորված լինի կիրառվող արտադրական հարթակի համար։

2.3. Վիրուսի կուլտիվացման համար հիմնանյութի որակի գնահատումը

35. Պատվաստանյութն արտադրելիս յուրաքանչյուր վիրուսային շտամը աճեցվում է հավի զարգացող սաղմերի ալանտոիսային խոռոչում կամ դիպլոիդ (վերահյուսվող) բջջային գծում։

36. Գրիպի վիրուսի ցանքսային նյութի համար հավի զարգացող սաղմերը պետք է ստացվեն մեկուսացված, մշտապես վերահսկվող տնտեսություններից, որոնք զերծ են սպեցիֆիկ ախտածին SPF ֆլորայից:

37. Հավի սաղմերը, որոնք նախատեսված է օգտագործել պատվաստանյութի արտադրության համար, պետք է վերցվեն SPF կատեգորիայի հավերի առողջ գլխաքանակից կամ պետք է ստացվեն թռչնաբուծական տնտեսություններից, որոնք ապահով են մարդու համար ախտածին հարուցիչների առումով (մատակարարվող սաղմերի որակը պետք է հաստատված լինի անասնաբուժական վկայականներով եւ մուտքի հսկողությամբ՝ մարդու համար ախտածին հարուցիչների բացակայության առումով (ադենովիրուս, միկոպլազմա, թռչունների լեյկոզ) կամ մարդու համար ախտածին հարուցիչների բացակայությունը հաստատող՝ հավի սաղմեր արտադրողի փաստաթղթի առկայությամբ)։

Փարձարկումներ՝ կողմնակի ագենտների առկայության առումով

38. Ի լրումն սույն կանոններում շարադրված՝ բջջային հիմնանյութերին ներկայացվող եւ կողմնակի ագենտների առումով ընդհանուր փորձարկումների պահանջների, միավալենտ չբաժնեծրարված արտադրանքի արտադրության համար բջջային հիմնանյութերն անհրաժեշտ է ստուգել արդի կողմնակի ագենտների առկայության առումով (օրինակ՝ բնորոշ այն տեսակի համար, որը բջիջների աղբյուր է եղել) կամ այն կողմնակի ագենտների առումով, որոնք կարող էին ներբերվել բջիջների բանկի ստեղծման ժամանակ օգտագործվող կենսաբանական ռեակտիվներով։

39. Վիրուսի կուլտիվացման համար օգտագործվող հիմնանյութի որակի վերաբերյալ տեղեկությունները ներառվում են գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.3 բաժնում։

2.4. Արտադրական գործընթացի մշակումը

40. Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրության գործընթացի մանրամասն նկարագրությունը, դրա հսկողությունը եւ մշակումը (գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2, 3.2.P.3, 3.2.Р.2.3 բաժիններ)։

41. Գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութերի արտադրական գործընթացը կարող է ամեն տարի մշակվել կամ տեխնիկապես հարմարեցվել եւ (կամ) օպտիմալացվել՝ պայմանավորված գրիպի վիրուսի կոնկրետ շտամի բնութագրերով։ Անհրաժեշտ է կատարելագործել արտադրանքի վերաբերյալ տվյալների ստացման գործընթացն ու մեխանիզմը` հենվելով նախկին արտադրական փորձի եւ պատվաստանյութի բնութագրերի եւ դրա արտադրության գործընթացի ուսումնասիրման նորագույն հետազոտությունների վրա։ Դա թույլ է տալիս ավելի լավ կանխատեսել արտադրության գործընթացի փոփոխությունների պոտենցիալ ազդեցությունը պատվաստանյութի որակի վրա։ Տարբեր շտամների հետ աշխատանքի փորձը թույլատրվում է օգտագործել տվյալների բազա ստեղծելու համար՝ մանրամասն պատկերացում կազմելու համար այն մասին, թե ինչպես է գործում արտադրության գործընթացների ամենամյա հարմարեցումը նոր շտամի համար, որպեսզի ապագայում երաշխավորվի, որ շտամների կազմի մեջ փոփոխություններ կատարելը չի ազդի պատվաստանյութի որակի վրա։

42. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում (կենսաբանական սուբստանցիայում) կամ պատվաստանյութում սպիտակուցի ագրեգացման դեպքում թույլատրվում է դրանց գնահատումը կատարել անալիզի համապատասխան մեթոդներով (օրինակ՝ լույսի դինամիկ ցրման մեթոդի օգնությամբ)։ Նման դեպքում անհրաժեշտ է տեղեկատվություն ներկայացնել ագրեգացման հիմնական պատճառի վերաբերյալ (օրինակ՝ շտամին հատուկ բնութագիրը, տրանսպորտային փոխադրման, ջերմաստիճանի ազդեցությունը, որոնք բնորոշ են որեւէ կոնկրետ փուլի համար եւ այլն)։ Բացի այդ, անհրաժեշտ է նկարագրել հսկողության համապատասխան ռազմավարությունը։ Հետագայում անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել այդպիսի մասնիկներ պարունակող պատվաստանյութի անվտանգության եւ իմունագենության վրա։

2.5. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը

43. Պահանջվում է մշտապես ձեւավորել արտադրական գործընթացը բնութագրող վալիդացիոն տվյալներ՝ որպեսզի հաստատվի, որ սահմանված պարամետրերի դեպքում արտադրական գործընթացները կարող են արդյունավետորեն եւ վերարտադրելիորեն հասցնել մասնագրում տրված նորմերի եւ որակի պահանջները բավարարող դեղապատրաստուկի սերիաների թողարկմանը։ Տեխնոլոգիական գործընթացի (արտադրության կրիտիկական կետերի) կարեւորագույն փուլերից մեկն է պատվաստանյութի արտադրության համար օգտագործվող՝ գրիպի վիրուսի ակտիվազրկումը։ Ակտիվազրկման գործընթացը պետք է հանգեցնի պատվաստանյութում գրիպի վիրուսի ակտիվազրկմանը, չազդելով НА եւ NA հակածինների կառուցվածքի վրա (չազդելով պատվաստանյութի հակածնային հատկությունների վրա)։ Ակտիվազրկման կինետիկայի հետազոտություններն անհրաժեշտ է կատարել արդյունաբերական մասշտաբի արտադրության երեք արտադրական սերիաների օգտագործմամբ։

44. Հիմնավորված լինելու դեպքում (օրինակ, երբ հաստատվում է արտադրության արդյունաբերական եւ փորձարարական մասշտաբներով ակտիվազրկման գործընթացի միջեւ համարժեքությունը), թույլատրվում է օգտագործել փորձարարական-արդյունաբերական արտադրության սերիաները։ Ակտիվազրկման գործընթացը պետք է վալիդացվի։

45. Կարեւորագույն փուլերից (արտադրության կրիտիկական կետերից) մեկը, որն անհրաժեշտ է ներառել գործընթացի վալիդացման գործընթացի ծրագրի մեջ՝ ճեղքված կամ ենթամիավոր պատվաստանութերի համար, նաեւ գրիպի վիրուսի ճեղքումն է։ Ճեղքման արդյունավետությունն անհրաժեշտ է հաստատել անալիզի համապատասխան մեթոդների օգնությամբ։ Գործընթացի վալիդացման վերաբերյալ տվյալներն անհրաժեշտ է գումարել առնվազն երեք հաջորդաբար արտադրված սերիաների համար։

46. Ալանտոիսային պատվաստանյութերի կամ բջիջների կուլտուրաներում ստացվող պատվաստանյութերի համար անհրաժեշտ է հաստատել, որ ակտիվազրկման գործընթացը կարող է ակտիվազրկել թռչունների լեյկոզի եւ միկոպլազմայի վիրուսը։ Անհրաժեշտ է դիտարկել հաստատելու հնարավորությունը, թե արդյոք նշված գործընթացն ակտիվազրկում է նաեւ թռչունների համար ախտածին այլ ագենտներ (օրինակ՝ թռչունների ադենովիրուսը)։ Եթե ակտիվազրկման պայմանները ձեւափոխվել են, ապա անդամ պետությունների լիազորված մարմիններին (փորձագիտական կազմակերպություններին) անհրաժեշտ է ներկայացնել այնպիսի տվյալներ, որոնք արտացոլում են այդ փոփոխությունների ազդեցությունը թվարկված՝ թռչունների համար ախտածին հարուցիչների ակտիվազրկման ունակության վրա։

47. Պատվաստանյութի արտադրության ժամանակ գրիպի վիրուսի ակտիվազրկման փուլը, ինչպես նաեւ բոլոր այլ փուլերը, որոնք կապված են կոնտամինանտների ակտիվազրկման եւ (կամ) վերացման հետ, անհրաժեշտ է գնահատել այն պոտենցիալ կոնտամինանտների ակտիվազրկման արդյունավետության առումով, որոնք կարող են ներբերվել ցանքային վիրուսի մակարդակում։

48. Պատվաստանյութի արտադրության համար գրիպի վիրուսի ակտիվազրկման արդյունավետության փորձարկումները թույլատրվում է իրականացնել բջջային հիմնանյութի կամ ցանկացած այլ բջջային համակարգի օգտագործմամբ՝ այն դեպքում, երբ իրականացվել եւ վալիդացվել է նշված հիմնանյութերի զգայունության փորձարկումը։

49. Արտադրական գործընթացում օգտագործվող՝ արտադրական գործընթացի, արտադրության կրիտիկական կետերի կամ քանակական որոշման մեթոդների վալիդացման նկարագրությունը, փաստաթղթերը եւ հետազոտությունների արդյունքներն անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.5 եւ 3.2.Р.5.3 բաժիններում։

2.6. Պատվաստանյութի բնութագրերի նկարագրությունը

50. Քանի որ պատվաստանյութի որոշակի բնութագրերը կարող են առկա լինել միայն հարուցիչի որոշակի շտամներում, ընդլայնված հետազոտությունների անցկացումը թույլ է տալիս բնութագրել արտադրության գործընթացը եւ պատվաստանյութը, ինչպես նաեւ տեղեկատվություն ներկայացնել սեզոնից սեզոն պատվաստանյութի հատկությունների պահպանման վերաբերյալ։ Նման ուսումնասիրությունը թույլ կտա սահմանել մասնագրի համապատասխան նորմերը եւ հաստատել համադրելիության գիտական գնահատումն այն բանից հետո, երբ պատվաստանյութում կամ դրա արտադրության գործընթացում կկատարվեն փոփոխություններ։

51. Շտամի որոշակի բնութագրերն ուսումնասիրելու համար անհրաժեշտ հետազոտությունների տեսակը պայմանավորված է պատվաստանյութի տեսակով (օրինակ՝ ամբողջական վիրիոն ունեցող, ճեղքված կամ ենթամիավոր)։

52. Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել եւ բնութագրել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում (կենսաբանական հիմնանյութում) պարունակվող ազդող նյութերը եւ տեխնոլոգիական խառնուկները։

53. НА հակածնի կենսաբանական, իմունաբանական եւ ֆիզիկաքիմիական հատկություններն անհրաժեշտ է հաստատել անալիզների նորագույն մեթոդների լայն շրջանակի միջոցով (НА-ի քիմիական, ֆիզիկական եւ կենսաբանական բնութագրերն ուսումնասիրելու համար կիրառվում են հետեւյալ մեթոդները՝ հեմագլուտինինի տիտրի որոշում, հեմագլուտինացիայի արգելակման ռեակցիա, վեստերն-բլոտինգ, էպիտոպների քարտեզավորում, մկների վրա իմունագենության որոշում, իմունացված ժանտաքիսների վարակում, էլեկտրոֆորեզ պոլիակրիլամիդային գելում՝ նատրիումի դոդեցիլսուլֆատի (SDS-PAGE) առկայության պարագայում, զանգվածասպեկտրաչափություն՝ մատրիցային լազերային դեսորբմամբ/իոնացմամբ (MALDI/MS), ԲԱՀՔ (HPLC), լուսաթափանց Էլեկտրոնային մանրադիտակի մեթոդ, իզոպիկնիկ ուլտրակենտրոնացում խտության գրադիենտում, լույսի դինամիկ ցրում, տրիպտիկ պեպտիդային քարտեզավորում, ամինաթթուների հաջորդականության սեկվենավորում)։ NA հակածնի առկայությունն ու տեսակն անհրաժեշտ է հաստատել համապատասխան ֆերմենտատիվ կամ իմունոլոգիական մեթոդների միջոցով՝ միավալենտ միավորված վիրուսային հավաքածուների վրա։ Անհրաժեշտ է հատուկ ուշադրություն դարձնել հակածինների (բացի НА-ից) բնութագրին եւ քանակական գնահատականին, որոնք կարող են ազդեցություն ունենալ պատվաստանյութի իմունագենության վրա (այն դեպքում, երբ նման բնութագիրը տեխնիկապես հնարավոր է)։

54. Թույլատրվում է՝ հաշվի առնելով գիտության եւ բիոտեխնոլոգիայի զարգացումը, նոր տեխնոլոգիաների օգտագործումը եւ գոյություն ունեցողների մոդիֆիկացումը՝ պատվաստանյութի գրանցման դոսյեում շտամների կազմի ամենամյա թարմացման ընթացակարգերի հետ չկապված փոփոխությունների կատարման շրջանակներում։

55. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասում եւ (կամ) պատվաստանյութում ագրեգացված մասնիկների առկայության դեպքում անհրաժեշտ է հետազոտել այդ մասնիկների կազմի չափը, քանակական պարունակությունը եւ լուծման պրոֆիլը եւ հաշվի առնել ագրեգացված մասնիկներ պարունակող պատվաստանյութի անվտանգությունն ու իմունագենությունը։

56. Անհրաժեշտ է նույնականացնել եւ քանակորեն որոշել տեխնոլոգիական խառնուկները (օրինակ՝ օվալբումինը ալանտոիսային պատվաստանյութերում կամ բջիջների կուլտուրայում ստացված պատվաստանյութերում ընդունող բջջի սպիտակուցները, ընդունող բջջի մնացորդային ԴՆԹ-ն, արտադրության հետագա փուլերում հայտնված խառնուկները, օրինակ՝ ակտիվազրկման եւ (կամ) վերացման համար օգտագործվող ռեակտիվները) եւ այնուհետեւ այդ տվյալներն օգտագործել նորմատիվային պահանջներ մշակելու համար, որոնք թողարկման ժամանակ արտացոլվում են մասնագրում։

57. Համապատասխան տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներառել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.3.1, 3.2.S.3.2, 3.2.S.4.1 - 3.2.S.4.5 բաժիններում։

58. Եթե բջիջների կուլտուրայում ստացվող պատվաստանյութի արտադրության մեթոդը վալիդացված է (գրիպի վիրուսների շտամների լայն շրջանակի օգտագործմամբ, որպեսզի ցույց տրվի մնացորդային ԴՆԹ-ի եւ (կամ) ընդունող բջջի սպիտակուցների համապատասխան կրճատումը), ապա մնացորդային ԴՆԹ-ի եւ ընդունող բջջի սպիտակուցների առումով անցկացվող սովորական փորձարկումը կարելի է չանցկացնել։

2.7. Թողարկման ձեւը

59. Որոշակի նպատակային պոպուլյացիայի համար թողարկման հատուկ ձեւի մշակումը պետք է հիմնավորված լինի որակի վերաբերյալ տվյալներով՝ ներառյալ արտադրական գործընթացի համադրելիության, վալիդացման վերաբերյալ տվյալները եւ պատվաստանյութի կայունության վերաբերյալ տվյալները։

2.8. Պատվաստանյութերի ստանդարտացումը

60. Գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային ակտիվազրկված պատվաստանյութերի սպեցիֆիկ ակտիվությունը որոշելու հատուկ մեթոդը՝ միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի (ՄՃԻԴ) միջոցով հեմագլյուտինինի քանակի որոշումն է։ Պատվաստանյութի սպեցիֆիկ ակտիվության եւ կլինիկական արդյունավետության միջեւ հավաստի համահարաբերակցութուն գոյություն չունի, քանի որ արդյունավետությունը հաճախ պայմանավորված է պատվաստանյութի տեսակով (օրինակ՝ ամբողջական վիրիոն ունեցող, ճեղքված կամ ենթամիավոր), կազմից (օրինակ՝ ադյուվանտի առկայություն), արտադրական գործընթացներից, պատվաստանյութի ներարկման ուղուց, պատվաստանյութի շտամի համընկնելուց վայրի տեսակի գրիպի վիրուսի՝ շրջանառվող գերիշխող շտամի հետ, քանակական որոշման շճաբանական (սերոլոգիական) մեթոդների փոփոխականությունից, պաշտպանության իրական շճաբանական (սերոլոգիական) համահարաբերակցութան վերաբերյալ օբյեկտիվ տվյալների անբավարարությունից։ Միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի անցկացումը հաստատում է այն, որ հակածնային սպեցիֆիկությունը եւ պատվաստանյութում НА հակածինների պարունակությունը մնում է ըստ պատշաճի եւ սերիայից սերիա չի փոխվում։ Ակտիվազրկված սեզոնային պատվաստանյութի դեղաչափի համար նախապես սահմանված է, որ պատվաստանյութում НА-ի պարունակությունը, որը որոշվում է միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայում, կազմում է 15 մկգ՝ պատվաստանյութի կազմի մեջ մտնող յուրաքանչյուր շտամի համար։

61. Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկատվություն որակի այնպիսի ցուցանիշների վերաբերյալ, ինչպիսիք են՝ քանակը, գրիպի համապատասխան հակածինների հակածնային սպեցիֆիկությունը, եւ պատվաստանութի կազմի վերաբերյալ (օրինակ՝ ավելացված է ադյուվանտ, թե ոչ)։ Այս գործոնների ազդեցությունը պատվաստանյութի իմունագենության, կանխարգելիչ արդյունավետության եւ անվտանգության վրա անհրաժեշտ է գրանցել եւ ուսումնասիրել։

62. Միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի համար պահանջվում են շտամների սպեցիֆիկ ռեակտիվներ, եւ դրանց ստացման ժամկետները կարող են ուշացնել պատվաստանյութի առաջին սերիաների թողարկումը։ Այդ կապակցությամբ անհրաժեշտ է օգտագործել քանակական որոշման այլընտրանքային մեթոդներ (իմունաֆերմենտային անալիզ, ԲԱՀՔ եւ այլն), որոնք կիրառվում են, քանի դեռ միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի համար ռեակտիվներն անհասանելի են։

63. Դրանից ելնելով՝ պատվաստանյութեր արտադրողները պետք է փնտրեն այլընտրանքային մեթոդներ, ինչպես նաեւ բարելավեն սպեցիֆիկ ակտիվության քանակական որոշման մեթոդը միայնակ միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի միջոցով՝ միաժամանակ համագործակցելով կարգավորիչ եւ գիտական լաբորատորիաների հետ։ Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել այն մեթոդներին, որոնք թույլ են տալիս կենսաբանական կարեւորության տեսանկյունից որոշել սպեցիֆիկ ակտիվության չափը (ֆունկցիոնալ ակտիվ սպիտակուցի քանակը) եւ (կամ) կարող են նշել կայունությունը։ Քանի որ պատվաստանյութերի սպեցիֆիկ ակտիվությունը որոշելու մեթոդների համար լիակատար նույնականությանը հասնել հնարավոր չէ, արդյունքը համարվում է օպտիմալ, եթե քանակական որոշման այլընտրանքային մեթոդի միջոցով ստացված սպեցիֆիկ ակտիվության արժեքները կհամապատասխանեն միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի միջոցով ատացված արժեքներին։ Արտադրողները պետք է հիմնավորեն եւ վալիդացնեն НА-ի քանակական որոշման նման մեթոդների օգտագործումը ներարտադրական հսկիչ փորձարկումների եւ թողարկման փորձարկումների համար (միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի համար ռեակտիվները հասանելի դառնալուց առաջ կամ հետո) եւ (կամ) որպես կայունության հետազոտություններ: Դա ծայրաստիճան կարեւոր է այն դեպքերում, երբ մի կողմից՝ պահանջվում են իսկության որոշման առանձին մեթոդներ, եւ մյուս կողմից՝ անալիզի մեթոդներ՝ ներարտադրական հսկողության (արտադրված սերիայի (խմբաքանակի) անալիզի, կայունության գնահատման) համար։ Հակամարմիններից կախում չունեցող՝ այլընտրանքային անալիզի մեթոդի օգտագործման ռազմավարությունը պետք է հաշվի առնի, թե ինչպես պետք է երաշխավորվի հակածնի իմունագենությունը (օրինակ՝ սպեցիֆիկությունը, հակածնությունը) եւ իմունագենության ցուցանիշների պահպանումը սերիայից սերիա։

64. Պատվաստանյութի սպեցիֆիկ ակտիվության քանակական որոշման անալիզի այլընտրանքային մեթոդների հիմնավորվածությունը, օգուտը եւ կիրառելիությունն անհրաժեշտ է հետագայում գնահատել վալիդացման գործընթացի ընթացքում։ Այն դեպքում, երբ սերիայի թողարկման փորձարկումների համար նախատեսվում է այլընտրանքային մեթոդ կիրառել, անհրաժեշտ է համեմատություն անցկացնել այլընտրանքային մեթոդով քանակական որոշման եւ միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի միջոցով քանակական որոշման միջեւ, օգտագործելով, ընդ որում, մի քանի շտամներ։ Վերոնշյալը կարեւոր է այլընտրանքային մեթոդի օգտագործման ռազմավարության մասին որոշումն ընդունելիս այն դեպքում, երբ միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի համար ռեագենտներն արդեն հասանելի կլինեն։

65. Կուլտուրալ պատվաստանյութերի սպեցիֆիկ ակտիվությունը գնահատելիս, որոնց արտադրության մեջ օգտագործվել է հավի զարգացող սաղմերում պասաժ կատարելու արդյունքում ստացված ռեասորտանտ վիրուսը, միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի մեթոդի առաջադրման/կազմակերպման համար թույլատրվում է օգտագործել հավի զարգացող սաղմերի օգտագործմամբ ստացված ստանդարտ նմուշներ։ Բջիջների կուլտուրայում արտադրված ստանդարտ նմուշներ ստանալու անհրաժեշտության գնահատման հետազոտությունները, որոնցում զուգահեռաբար օգտագործվում են նաեւ ալանտոիսային ստանդարտ նմուշներ միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի համար (հակածիններ եւ հակաշիճուկներ), ներկայումս անցկացնելու համար ճանաչվում են ոչ պիտանի։

66. Համապատասխան տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներառել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3․2․ Р.5.1 - 3.2.Р.5.6 եւ 3.2.Р.6 բաժիններում։

2.9. Ադյուվանտների գնահատումը

67. Որակի հարցերով ադյուվանտներ օգտագործելու դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն կանոնների 16-րդ գլխի պահանջները։ Գրանցման դոսյեն պետք է պարունակի ադյուվանտի վերաբերյալ հետեւյալ մանրամասն տեղեկատվությունը՝

ելանյութերի ծագումը կամ աղբյուրը․ արտադրական գործընթացը․

ֆիզիկական եւ քիմիական բնութագրերը․

ստուգիչ փորձարկումների եւ կայունության հետազոտությունների արդյունքները պատվաստանյութային հակածնի հետ փոխգործակցությունը։

68. Անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել ադյուվանտի արտադրության տեխնոլոգիական գործընթացի մշակման փուլերը։

69. Համապատասխան դեպքերում ներկայացվում է մանրամասն տեղեկատվություն ադյուվանտը հակածնի հետ անմիջապես խառնելու անհրաժեշտության մասին։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել խառնելու տեւողությամբ պայմանավորված ազդեցությունը հակածնի (ադյուվանտի) եւ դրանց համակցությունների կարեւորագույն բնութագրերի վրա։ Անհրաժեշտ է պատշաճորեն վալիդացնել պահպանման գործընթացը՝ բացելուց հետո նախատեսված պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) ընթացքում։

70. Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներկայացնել այնպիսի տվյալներ, որոնք վերաբերում են բազմադեղաչափ փաթեթվածքներ օգտագործելուն (օրինակ՝ 1 դեղաչափ հավաքելու համար բազմադեղաչափ փաթեթվածքների խցանների բազմակի ծակման, պատվաստանյութի հավաքման եւ ներարկման համար ասեղի տրամաչափի եւ երկարության ճիշտ ընտրության)։ Բաղադրիչներից յուրաքանչյուրի արտաքին տեսքի նկարագրությունը պետք է բավականին մանրամասն լինի, պետք է ներառվի, այդ թվում, պատվաստանյութի կիրառման թույլատրելիության վերաբերյալ տեղեկատվությունն այն դեպքերում, երբ պատրաստի դեղապատրաստուկում առկա են տեսանելի մասնիկներ (ագրեգատներ)։ Այն դեպքում, երբ ենթադրվում է թույլատրելի ավելցուկների առկայություն, որոնք առաջացել են պատվաստանյութով կոնտեյներները լցնելու ժամանակ, դրանք պետք է համարժեք հիմնավորված լինեն եւ հաշվի առնվեն պատվաստանյութը խառնելու (կիրառելու) վերաբերյալ հրահանգներում։

71. Ադյուվանտի վերաբերյալ տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներառել պատվաստանյութի գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3․2․ Р.1-3.2.Р.8 բաժիններում։

2.10. Կայունության եւ պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) հետազոտությունը

72. Գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութի կայունության վերաբերյալ տվյալներն անհրաժեշտ է ստանալ Միության դեղագրքի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) եւ սույն կանոնների 8-րդ գլխի պահանջներին համապատասխան։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել կայունության վերաբերյալ տվյալները՝ ներառյալ բնական, արագացված պահպանման հետազոտությունների եւ (կամ) սթրես-հետազոտությունների արդյունքները, ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի (միավալենտ սուբստանցիայի) համար եւ պատվաստանյութի (պատրաստի դեղաձեւի) համար, որպեսզի հաստատվեն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սահմանված առավելագույն պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) եւ պատվաստանյութի պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը), համապատասխանաբար։

73. Անհրաժեշտ է մշակել պատվաստանյութի կայունության հետազոտությունների արձանագրությունը։ Պետք է նկարագրվի եւ հիմնավորվի պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) եւ պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) լրանալու ամսաթիվը սահմանող ընթացակարգը։

74. Համապատասխան տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.7.1-3.2.S.7.3 եւ 3.2.Р.8.1-3.2.Р.8.3 բաժիններում։

3. Որակին ներկայացվող պահանջները սեզոնային գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային ակտիվազրկված պատվաստանյութերի շտամների կազմում փոփոխություններ կատարելու համար հայտ ներկայացնելիս

75. ԱՀԿ-ն տարին երկու անգամ (որպես կանոն՝ փետրվար-մարտին՝ Հյուսիսային կիսագնդի համար, իսկ սեպտեմբերին՝ Հարավային կիսագնդի համար) թարմացնում է գրիպի A եւ B շտամների վերաբերյալ իր առաջարկությունները, որոնք պետք է օգտագործվեն առաջիկա համաճարակային սեզոնի համար նախատեսված գրիպի կանխարգելման սեզոնային պատվաստանյութերի արտադրության մեջ։

76. Շտամների կազմի մեջ փոփոխություններ կատարելու ընթացակարգի շրջանակներում հայտատուին թույլատրվում է կատարել միայն շտամների կազմի փոփոխությանը (թարմացմանը) վերաբերող փոփոխություններ։ Շտամների կազմի մեջ փոփոխություններ կատարելու ընթացակարգի շրջանակներում ռեֆերենտ պետության եւ ճանաչման պետությունների լիազորված մարմինները (փորձագիտական կազմակերպությունները) իրավունք չունեն պահանջելու հայտատուից որեւէ այլ փոփոխություններ կատարել գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութի գրանցման դոսյեի կազմում՝ բացառությամբ դրա շտամների կազմի փոփոխությամբ պայմանավորված փոփոխությունների։

77. Հայտատուները՝ գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային ակտիվազրկված պատվաստանյութերի շտամների կազմի մեջ փոփոխություններ կատարելու մասին հայտ ներկայացնելիս ներկայացնում են փաստաթղթերի փաթեթ՝ Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 24 հավելվածին համապատասխան։

3.1. Շտամ-թեկնածուի որակը եւ որակի գնահատումը՝ սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար

78. Կիրառելի են սույն գլխի 15-22-րդ կետերում շարադրված պահանջները։

3.2. Վիրուսային ցանքսային նյութի որակը եւ որակի գնահատումը

79. Կիրառելի են սույն գլխի 23-34-րդ կետերում շարադրված պահանջները։

80. Անհրաժեշտ է ներկայացնել թարմացված տվյալներ կողմնակի ագենտներով հնարավոր կոնտամինացման ռիսկերի գնահատման վերաբերյալ, այդ թվում՝ տեղեկատվություն նոր եւ (կամ) նոր առաջացող վիրուսների մասին, որոնք կարող էին առկա լինել կլինիկական փորձանմուշներում (մեկուսիչներում), որոնք սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար նախատեսված շտամ-թեկնածու ստանալու համար են օգտագործվել։ Եթե ցանքային նյութն ստուգվում է կողմնակի ագենտների առկայության առումով պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի միջոցով, եւ եթե ռեֆերենտ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից համաձայնեցված է եղել ցանքային նյութի լրացուցիչ ՊՇՌ-փորձարկումների անցկացման անհրաժեշտությունը, ապա այդ տվյալներն անհրաժեշտ է ներառել գրանցման դոսյեի 3.2.S.2.3 բաժնում։

81. Գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի որակի վերաբերյալ տվյալների բազայի ստեղծման համար անցկացվում է НА եւ NA գեների գենետիկական անալիզ՝ գրիպի վիրուսի յուրաքանչյուր նոր շտամի համար ցանքային նյութի փուլում (աշխատանքային ցանքային նյութի եւ (կամ) աշխատանքային ցանքային նյութից առաջին պասաժի (վերջնական վիրուսային հավաքածու)) եւ համեմատվում է արտադրական շտամ-թեկնածուի անալիզի տվյալների կամ տվյալների բաց բազաների նյութերի հետ։ Նման անալիզներից ստացված տվյալները ապագայում (տվյալների մեծ զանգված ստանալուց հետո) պետք է կապել իմունագենության (պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետության) հետ։ Գենետիկական անալիզի արդյունքները ներկայացվում են շտամների կազմի ամենամյա թարմացման շրջանակներում կամ արդեն դրանից հետո։ Անհրաժեշտ է տվյալները ներկայացնել՝ նախքան գրիպի դեմ իմունացման հաջորդ միջոցառման ընթացքում օգտագործվող շտամներն ընտրելը։

3.3. Արտադրական գործընթացի մշակումը

82. Պատվաստանյութի արտադրական գործընթացի փոփոխությունները, որոնք կապված են տեխնոլոգիական գործընթացների օպտիմալացման հետ՝ պայմանավորված շտամի սպեցիֆիկ բնութագրերով, պետք է հիմնավորված լինեն, համապատասխան տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներառել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.6 բաժնում։ Արտադրական գործընթացի նկարագրության եւ որակի հսկողության պահանջների ցուցման մեջ փոփոխությունները, որոնք արտադրության ընթացքում հատուկ ընտրվել են շտամի համար, կատարվում են անհրաժեշտության դեպքում։ Համապատասխան տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներառել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.2, 3.2.S.2.4 բաժիններում։

83. Անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.3.2 բաժնում մանրամասն արտադրական բաղադրագրությունը (սերիայի համար կազմը)՝ շտամների կազմի փոփոխման (թարմացման) կապակցությամբ։ Դեղապատրաստուկի նկարագրությունը եւ դրա կազմը ներառվում են գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.1 բաժնում։

3.4. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը

84. Գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի շտամների կազմը փոփոխելու (թարմացնելու) դեպքում արտադրության կրիտիկական կետերի համար վալիդացման վերաբերյալ հետազոտությունների արդյունքներն անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.5 բաժնում։ Ահրաժեշտ է հիմնավորել ակտիվազրկման միջոցների համարժեքությունը եւ այն դեպքերում, երբ կիրառելի է վիրուսի ճեղքման արդյունավետությունը։

85. Աշխատանքային ցանքային նյութից ստացված առաջին 3 միավալենտ չփաթեթավորված արտադրանքի (ներառյալ հեմագլյուտինինի եւ նեյրամինիդազայի իսկության ցուցանիշները) սերիայի անալիզի արդյունքները պետք է ներկայացվեն գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.4.4 բաժնում։

3.5. Պատվաստանյութի բնութագրերի նկարագրությունը

86. Գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութերի շտամների կազմի ամենամյա փոփոխության (թարմացման) ժամանակ ժամանակավոր սահմանափակումների պատճառով ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերի ընդլայնված ուսումնասիրությունը նպատակահարմար չէ, սակայն այս տվյալները կարող են նպաստել արտադրական գործընթացների եւ արտադրանքի ավելի լավ ընկալմանը եւ տեղեկատվություն տրամադրել սեզոնից սեզոն պատվաստանյութի բնութագրերի կայունության վերաբերյալ։ Գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային ակտիվազրկված պատվաստանյութերի շտամների կազմի մեջ փոփոխություններ կատարելու վերաբերյալ հայտ ներկայացնելիս անհրաժեշտ է գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլում ընտրողաբար նկարագրել մի քանի հետազոտություններ։ Այս հետազոտությունները ներառում են, այդ թվում՝ ըստ չափերի մասնիկների բաշխման, ագրեգատների առկայության մասին տեղեկատվությունը։ Համապատասխան տեղեկությունները ներառվում են գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.3 բաժնում։

3.6. Պատվաստանյութի ստանդարտացումը

87. Անհրաժեշտ է ներկայացնել վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացման արդյունքները, որոնց փոփոխության վրա կարող է ազդել մեկ կամ մի քանի շտամների փոխարինումը (օրինակ՝ միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի մեթոդի վալիդացումը նոր շտամի (շտամների) համար՝ հաշվի առնելով համապատասխան ստանդարտային նմուշները)։ Վալիդացման վերաբերյալ տվյալներն անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.4.3 բաժնում՝ միավալենտ չբաժնեծրարված արտադրանքի համար, ինչպես նաեւ 3.2.Р.5.3 բաժնում՝ եռավալենտ չբաժնեծրարված արտադրանքի կամ պատվաստանյութերի համար։ Միաճառագայթային իմունային դիֆուզիայի ռեակցիայի մեթոդով փորձարկման անալիտիկ մեթոդիկայի կրկնակի վալիդացում անցկացնելու դեպքում անհրաժեշտ է ներառել տվյալները շիճուկի ատեստավորման, իսկության եւ (կամ) սպեցիֆիկության, ճշտության, ճշգրտության (ներլաբորատոր ճշգրտության, վերարտադրելիության), գծայնության եւ (կամ) կիրառման ընդգրկույթի եւ ռոբաստության վերաբերյալ։

88. Անհրաժեշտ է աղյուսակի տեսքով ներկայացնել հաստատված մասնագրերի պատճենները միավալենտ չբաժնեծրարված արտադրանքի համար գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.4.1 բաժնում եւ դեղապատրաստուկի համար՝ գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.5.1 բաժնում, ինչպես նաեւ անալիտիկ մեթոդիկաների ամփոփումը՝ գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.5.2 բաժնում։

3.7. Կայունության եւ պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) հետազոտությունը

89. Իրական ժամանակի եւ «արագացված ծերացման» պայմաններում պահպանման դեպքում միավալենտ չփաթեթավորված արտադրանքի կայունության հետազոտությունների արդյունքները ներկայացվում են պահպանման առավելագույն ժամկետը հաստատելու նպատակով, ինչպես նաեւ նման հետազոտությունները կարող են տարբեր շտամների կազմով պատվաստանյութի որակի համար դառնալ որպես լրացուցիչ ապացույց։ Այդ պատճառով, երբ շտամների կազմը փոխվում է (թարմացվում է), յուրաքանչյուր նոր շտամի համար անցկացվում են կայունության հետազոտություններ՝ պատվաստանյութի որակի վերաբերյալ տվյալների բազա կուտակելու համար։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել միավալենտ չբաժնեծրարված արտադրանքի կայունության հետազոտությունների արդյունքները, եթե նախատեսված է դրանց օգտագործումն ավելի քան 1 տարի։ Համապատասխան տեղեկությունները ներառվում են գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.7 բաժնում։

90. Պատրաստի պատվաստանյութի համար գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.8 բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել կայունության վերաբերյալ տվյալները՝ ինչպես նախորդ սեզոնի համար, այնպես էլ կայունության հետգրանցումային հետազոտությունների արձանագրության մեջ նկարագրված ծրագրին համապատասխան պատվաստանյութի մի քանի սերիաների կայունության հետազոտությունները շարունակելու պարտավորությունը։

3.8. Պատվաստանյութի որակի վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալները

91. Անհրաժեշտության դեպքում հայտատուն իրավունք ունի ներկայացնելու գրանցման դոսյեի 2-րդ մոդուլի որակի վերաբերյալ ամփոփագրի նախորդ տարբերակի թարմացումը կամ լրացումը։

4. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի գրանցման հայտ ներկայացնելիս որակին ներկայացվող պահանջները

4.1. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուները

92. Կիրառվում են սույն գլխի 15-22-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

93. Հայտատուն պետք է հիմնավորի շտամ-թեկնածուի ընտրությունը: Տվյալ դեպքում բերվում է գրիպի վիրուսի A(H5N1), A(H7N3), A(H7N9), A(H9N2) եւ տարբերակային շտամների ու գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի կազմի մեջ հնարավոր օգտագործման համար մշակված շտամ-թեկնածուների հակագենային եւ գենետիկ բնութագրերին վերաբերող՝ ԱՀԿ-ի կողմից հրապարակված տեղեկատվությանը հղումը:

94. Այն դեպքում, երբ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի արտադրության համար շտամ-թեկնածուն մշակվում է Н5 կամ Н7 ենթատեսակի (շճատեսակի) թռչնի գրիպի բարձր պաթոգեն վիրուսի հիման վրա կամ նմանատիպ վիրուսների դեմ, ապա անհրաժեշտ է in vitro եւ in vivo փորձարկումների օգնությամբ հաստատել թռչնի գրիպի բարձր պաթոգեն ֆենոտեսակի էլիմինացումը: Եթե գրիպի վիրուսի շճատեսակն օժտված չէ բարձր պաթոգենությամբ, ապա նման հետազոտությունները ներառում են սեզոնային գրիպի դեմ պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուների համար անցկացվող՝ հակագենային բնութագրերի որոշման մասով համանման փորձարկումներ եւ գենետիկ հաջորդականությունների վերլուծություն, նույնպես լրացուցիչ ներառվում է անվտանգության պրոֆիլի գնահատումը:

95. Համավարակային շտամ-թեկնածուն (առավել հավանական է թռչնի, խոզի կամ մարդկային ծագման) անջատվում է սույն գլխի 15-22-րդ կետերում նկարագրված ընթացակարգերից մեկի օգնությամբ: Սակայն թույլատրվում է վայրի տեսակի ոչ ռեասորտանտ (բարձր կամ ցածր պաթոգեն) վիրուսի օգտագործումը:

96. Զոոնոզ պատվաստանյութերի արտադրության համար որպես շտամ-թեկնածուներ օգտագործման համար վիրուսների օրինակները ներառում են՝

հակադարձ գենետիկայի մեթոդների օգնությամբ՝ բարձր պաթոգեն շտամից ստացված H5N1 ենթատեսակի ռեասորտանտ վիրուսը: Նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի արտադրության համար H5N1 ենթատեսակի մատչելի շտամ-թեկնածուների ցանկը ներկայացված է ԱՀԿ-ի կայքում: Հաշվի առնելով այն, որ առավել հաճախ հանդիպում է մարդու՝ Н5 վիրուսով վարակումը, այդ ենթատեսակի ընտրության առավելությունն այն է, որ շտամը հնարավորինս համավարակային է եւ արտադրվում է հակադարձ գենետիկայի մեթոդների, Н5 կամ Н7 խմբի վիրուսի բարձր պաթոգեն ենթատեսակներից համավարակային պատվաստանյութերի համար նախատեսված շտամ-թեկնածուների մշակման առավել խոստումնալից մեթոդի օգնությամբ.

հակադարձ գենետիկայի մեթոդների օգնությամբ՝ թռչնի բարձր պաթոգեն վիրուսից ստացված H7N1 ենթատեսակի ռեասորտանտ վիրուսը: H7N1 եւ H7N7 ենթատեսակների վիրուսների հետ կապված են գյուղատնտեսական թռչունների շրջանում գրիպի բռնկումները, այդ թվում՝ H7N7 ենթատեսակի վիրուսներն ասոցացվում են մարդու վարակման հետ.

H5N3 ենթատեսակի՝ թռչնի գրիպի վիրուսը: H5N3 ենթատեսակի A/Duck/Singapore/97 շտամից ստացված պատվաստանյութերն արդեն անցել են կլինիկական հետազոտություններ: Այդ շտամը հակագենային առումով մոտ է H5N1 ենթատեսակի А/Hong Kong/156/97 բարձր պաթոգեն շտամին: Ենթադրվում է Н5 այլ ցածր պաթոգեն ենթատեսակների օգտագործման հավանականությունը.

H7N9 ենթատեսակի վիրուսը: Թռչնի գրիպի A(H7N9) վիրուս՝ գրիպի վիրուսի ենթատեսակ, որը հայտնաբերվել է թռչունների շրջանում: 2013 թվականի մարտից հայտնաբերվել են ինչպես թռչունների, այնպես էլ մարդկանց վարակման դեպքեր: Հիվանդությունն առաջացնում է մեծ անհանգստություն, քանի որ բուժառուների մեծ մասի շրջանում այն ծանր է ընթանում: Հնարավոր համավարակին պատրաստվածությունն ապահովելու նպատակով A(H7N9)-ի դեմ պատվաստանյութերի մշակման համար առաջարկվում են A/Anhui/1/2013-ին նման վիրուսներ (A/Anhui/l /2013-ին նման A/Shanghai/2/2013 վիրուս).

H9N2 ենթատեսակի վիրուս: Մարդու համար բնորոշ H9N2 ենթատեսակի վիրուսները, ինչպես օրինակ՝ A/Hong Kong/1073/99 շտամը, արդեն օգտագործվում են փորձարարական պատվաստանյութերի արտադրության համար եւ անցել են կլինիկական հետազոտություններ: Շարունակում են ստացվել H9N2 ենթատեսակի վիրուսով մարդկանց վարակման եզակի դեպքերի մասին հաղորդումներ: Կան նախնական ապացույցներ, որ մինչեւ 1968 թվականը ծնված անձինք կարող են ենթարկվել գենոմի առաջնային խմբագրման (prime editing), ինչը բարձրացնում է H9N2 դեմ պատվաստանյութերի իմունագենությունը: Այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է դիտարկել H9N2 ենթատեսակի վիրուսի դեմ պատվաստանյութերի կլինիկական հետազոտությունների սուբյեկտներին ըստ տարիքային խմբերի բաժանելը.

H5N3 ենթատեսակի՝ մարդու գրիպի վիրուսը: A/Singapore/1/57 շտամն առաջացրել է համավարակ 1957 թվականին եւ վերջին ժամանակներում օգտագործվում է նոր փորձարարական պատվաստանյութերի արտադրության մեջ: H2N2 ենթատեսակի վիրուսի դեմ պատվաստանյութերի կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել մինչեւ 1968 թվականը ծնված անձանց՝ գենոմի առաջնային խմբագրմանը ենթարկված լինելու փաստը:

97. Եթե նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուների պատրաստումը ենթադրում է հակադարձ գենետիկայի մեթոդների (այդ թվում՝ գրիպի վիրուսի գեների արհեստականորեն սինթեզված հաջորդականությունների) կիրառում վիրուսի գենետիկ մոդիֆիկացման եւ կաթնասունների բջիջներում հետագա վերարտադրման համար, ապա անհրաժեշտ է վերլուծել որակին վերաբերող առավել մեծ քանակության պարամետրեր, քան դասական ռեասորտման մեթոդով շտամ-թեկնածու պատրաստելիս:

98. Հակադարձ գենետիկայի օգտագործումը պահանջում է կաթնասունների բջիջների կիրառում պատվաստանյութի արտադրության համար նախատեսված շտամ-թեկնածու մշակելիս, ինչը հանգեցնում է պատվաստանյութի անվտանգության եւ որակի ապահովման համար լրացուցիչ պահանջների: Կաթնասունների բջիջների օգտագործումը հակադարձ գենետիկայի մեթոդների օգնությամբ պատվաստանյութի համար նախատեսված արտադրական շտամ-թեկնածուն մշակելիս պահանջում է նվազագույն թվով պարամետրերի պահպանում.

պատվաստանյութի համար նախատեսված արտադրական շտամ-թեկնածուի մշակման համար օգտագործվող բջջային սուբստրատը պետք է բավարարի Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածում շարադրված պահանջները, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջները.

բժշկական կիրառության համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար նախատեսված բջջային սուբստրատներն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից պետք է դասվեն բժշկական կիրառության համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար հաստատված բջիջների բանկին.

հակադարձ գենետիկայի օգնությամբ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի արտադրության համար նախատեսված շտամ-թեկնածուի մշակման համար կիրառվող ելանյութերը պետք է համապատասխանեն ցլի շիճուկի օգտագործման ժամանակ անվտանգության ապահովման պահանջներին եւ Կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչների փոխանցման ռիսկի նվազեցման մասով՝ Միության դեղագրքի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի՝ կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարուցիչների փոխանցման ռիսկի նվազեցման պահանջներին.

հակադարձ գենետիկայի օգնությամբ շտամ-թեկնածուի մշակման ժամանակ օգտագործվող ելանյութերը կարող են հնարավորինս ազդեցություն ունենալ պատվաստանյութի անվտանգության վրա՝ վիրուսներով, մանրէներով, սնկերով եւ միկրոպլազմաներով կոնտամինացման տեսանկյունից: Ելանյութերի հետ կապված՝ անվտանգության մասով հնարավոր ռիսկերը պետք է հաշվի առնվեն հայտատուի կողմից պատվաստանյութի անվտանգության ընդհանուր գնահատում անցկացվելիս:

4.2. Վիրուսային ցանքսանյութի որակը եւ որակի գնահատումը

99. Կիրառվում են սույն գլխի 23-34-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

100. Այն դեպքում, երբ պատվաստանյութի արտադրության մեջ օգտագործվում է պաթոգենության նվազեցման նպատակով գենետիկորեն մոդիֆիկացված՝ Н5 եւ Н7 որոշակի շճատեսակների շտամ-թեկնածու կամ Н5 եւ Н7 ցածր պաթոգեն տարբերակների հիման վրա ստացված շտամ-թեկնածուներ, անհրաժեշտ է հաստատել, որ վիրուսի ցանքսանյութի փուլում պրոթեոլիտիկ ճեղքման տեղամասում (սայթում) հեմագյուտինինի հաջորդականությունը նույնական է շտամ-թեկնածուի հաջորդականությանը՝ ցածր պաթոգենության հատկությունների պահպանումը հիմնավորելու նպատակով (այսինքն՝ հեմագլյուտինինի ճեղքման տեղամասում (սայթում) բացակայում է բազմահիմնային ամինաթթուների շղթայի երկարացումը):

101. Նման հետազոտություններն անհրաժեշտ է նույնպես անցկացնել պասաժի մակարդակում վիրուսի ցանքսանյութի երեք սերիաների համար պատրաստի պատվաստանյութի արտադրության համար: Թույլատրվում է արտադրողների համագործակցությունը ԱՀԿ-ի, ԱՀԿ-ի համագործակցող եւ հսկիչ լաբորատորիաների, հավատարմագրված պետական ռեֆերենտ կենտրոնների (երբ դա հնարավոր է) հետ ցանքսանյութի բնութագրերի (օրինակ՝ դրա իսկության, հեմագլուտինացնող տիտրի, մոլեկուլյար եւ գենետիկ հատկությունների) համատեղ ուսումնասիրման համար:

4.3. Վիրուսի կուլտիվացման համար նախատեսված սուբստրատի որակը եւ որակի գնահատումը

102. Կիրառվում են սույն գլխի 35-37-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

4.4. Արտադրական գործընթացի մշակումը

103. Գրիպի դեմ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի արտադրությունը պետք է իրականացվի ըստ սեզոնային պատվաստանյութի արտադրության համար նախկինում հաստատված արտադրական գործընթացի, կամ ըստ նոր մշակված արտադրական գործընթացի: Դեպքերից յուրաքանչյուրում արտադրական գործընթացի մշակումն անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել գրանցման դոսյեում: Նոր մշակված արտադրական գործընթացներից յուրաքանչյուրի համար պահանջվում է առավել մեծ ծավալի տեղեկատվություն, քան նախկինում վալիդացված արտադրական գործընթացների համար: Նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի արտադրության գործընթացը պետք է լինի տեխնիկապես հարմարեցված եւ համապատասխանի նախահամավարակի պայմաններում պատվաստանյութի արտադրությանը ներկայացվող պահանջներին:

104. Տեխնոլոգիական պայմանների օպտիմալացումը պետք է հիմնավորվի եւ վալիդացվի: Անհրաժեշտ է ստանալ մանրամասն տվյալներ պատվաստանյութերի եւ արտադրության գործընթացների մասին՝ հիմնված համանման պատվաստանյութերի արտադրության նախկին փորձի, արտադրության ժամանակակից գործընթացների հետազոտությունների եւ նոր պատվաստանյութերի բնութագրերի ուսումնասիրության վրա: Արտադրության գործընթացների փոփոխությունների՝ պատվաստանյութի որակի վրա հնարավոր ազդեցությունն անհրաժեշտ է ստուգել ըստ որակի կրիտիկական ցուցանիշների՝ հիմնվելով նախահամավարակային (զոոնոզ) եւ սեզոնային պատվաստանյութերի մշակման ժամանակ անցկացված հետազոտությունների վրա: Տարբեր նախահամավարակային եւ սեզոնային շտամների հետ աշխատանքի ժամանակ ստացված տվյալները թույլատրվում է օգտագործել նախահամավարակի պայմաններում զոոնոզ շտամներ ընտրելու ժամանակ շտամային կազմում փոփոխություններ կատարելիս պատվաստանյութի որակին ներկայացվող պահանջների առավել մանրամասն նկարագրման նպատակով օգտագործվող տվյալների բազա ստեղծելու համար:

4.5. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը

105. Կիրառվում են սույն գլխի 43-49-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

4.6. Պատվաստանյութի բնութագրերի նկարագրությունը

106. Կիրառվում են սույն գլխի 50 - 58-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

4.7. Թողարկման ձեւը

107. Թույլատրվում է թողարկել գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութեր՝ ինչպես բազմադեղաչափ, այնպես էլ միադեղաչափ փաթեթվածքով:

108. Բազմադեղաչափ փաթեթվածքներ օգտագործելիս անցկացվում է հակամանրէային կոնսերվանտների հավելման անհրաժեշտության գնահատում՝ հաշվի առնելով կիրառման ընթացքում կոնտամինացման հավանականությունը եւ բացելուց հետո պահպանման առավելագույն առաջարկվող ժամկետը: Համապատասխան դեպքերում անցկացվում են չկշռաբաշխված տեսքով հակամանրէային կոնսերվանտների մասով պատվաստանյութի փորձարկումներ: Հայտատուն պետք է պարզի, թե արդյոք հակամանրէային կոնսերվանտներն այլ հետազոտությունների անցկացման խանգարող գործոն են:

109. Եթե գրիպի դեմ պատվաստանյութի բաղադրության մեջ պարունակվում է թիոմերսալ, ապա հայտատուն պետք է հիմնավորի թիոմերսալի վերջնական պարունակությունը:

110. Փաթեթվածքը բացելուց հետո պահպանման առաջարկվող ժամկետն անհրաժեշտ է վալիդացնել: Անհրաժեշտ է առանձնահատուկ ուշադրություն դարձնել բազմադեղաչափ փաթեթվածքով պատվաստանյութի հնարավոր կոնտամինացման հավանականությանը՝ կապված բազմակի օգտագործման տարողությունների խցանների բազմակի ծակման հետ (օրինակ՝ խցանի կտորով ասեղի ներքին տրամագծի խցանում, պատվաստանյութի հավաքման եւ ներմուծման համար ասեղի տրամաչափի եւ երկարության ընտրություն): Երեխաների եւ մեծահասակների պատվաստման համար օգտագործվող բազմադեղաչափ փաթեթվածքների համար անհրաժեշտ է վալիդացնել պարունակության ծավալի ավելցուկները, երաշխավորելու համար, որ պատվաստանյութը բավական է մանկական դեղաչափերի առավելագույն քանակության ներմուծման համար:

111. Թողարկման որոշակի ձեւով պատվաստանյութի մշակման անհրաժեշտության դեպքում, որի բաղադրությունը տարբերվում է նախկինում գրանցված պատվաստանյութից, որոշակի նպատակային պոպուլյացիայի դեպքում այդ նոր պատվաստանյութի կիրառման նպատակով (օրինակ՝ ադյուվանտի լրիվ դեղաչափով հակագենի դեղաչափի կեսը կամ ցանկացած այլ համակցություն պարունակող մանկական պատվաստանյութ) կամ այն դեպքում, երբ պատվաստանյութն անհրաժեշտ է տեղադրել այլ առաջնային փաթեթվածքում, պատվաստանյութի մշակումը պետք է հիմնավորվի եւ հաստատվի պատվաստանյութի բաղադրիչների եւ փաթեթվածքի համատեղելիության, արտադրական գործընթացի վալիդացման եւ կայունության մասին տեղեկություններ պարունակող՝ որակի մասին համապատասխան տվյալներով:

4.8. Պատվաստանյութի ստանդարտացումը

112. Կիրառվում են սույն գլխի 60 - 66-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

4.9. Ադյուվանտների գնահատումը

113. Կիրառվում են սույն գլխի 67 - 71-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

4.10. Կայունության հետազոտությունը եւ պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը)

114. Անհրաժեշտ է ներկայացնել կայունության մասին տվյալներ, որոնք ներառում են ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի (միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտի) եւ պատրաստի դեղաձեւով պատվաստանյութի բնական, արագացված պահպանման հետազոտության եւ (կամ) սթրես-հետազոտության տվյալներ՝ հաստատելու համար համապատասխանաբար պիտանիության առավելագույն ժամկետը (պահպանման ժամկետը):

115. Գրանցման հայտ ներկայացնելիս գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել 6 ամսվա ընթացքում պահպանման իրական պայմաններում կայունության մասին տվյալները: Պիտանիության ժամկետը մինչեւ 1 տարի երկարաձգելն անհրաժեշտ է իրական ժամանակում կայունության հետազոտության տվյալների հիման վրա:

Փաթեթվածքը բացելուց հետո կայունության հետազոտությունները

116. Անհրաժեշտ է ներկայացնել կայունության հետազոտությունների եւ պատվաստանյութի բնութագրերի ուսումնասիրման արդյունքները: Պատվաստանյութի՝ ըստ որակի կրիտիկական ցուցանիշների (ինչպես օրինակ՝ կայունության եւ մանրէաբանական մաքրության մասին վկայող պարամետրերը) մասնագրերին համապատասխանության հաստատման համար անհրաժեշտ է կիրառել ժամանակակից մեթոդներ: Փաթեթվածքը բացելուց հետո դեղապատրաստուկի կայունության հետազոտությունները պետք է անցկացվեն դեղաչափերը բազմադեղաչափ սրվակից իրական հանումը նմանակող պայմաններում այնպես, որ խցանը ծակվի անքան անգամ, որքան դա պահանջում է բնական պայմաններում հանման առավելագույն քանակությունը:

5. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի շտամային կազմում փոփոխությունների կատարման հայտ ներկայացնելիս որակին ներկայացվող պահանջները

117. Հայտատուները հարկ եղած դեպքում կարող են գրանցված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի շտամային կազմի փոփոխության հայտ ներկայացնել: Նախահամավարակային պատվաստանյութի շտամային կազմում փոփոխություններ կատարելու պատճառներն են՝

ցածր կամ աննշան խաչաձեւ ռեակտիվությունը եւ գրիպի վիրուսի դրեյֆային տարբերակների նկատմամբ խաչաձեւ պաշտպանողականությունը եւ (կամ) անդամ պետության համաճարակաբանական ծառայության այն եզրակացության առկայությունն այն մասին, որ ամենայն հավանականությամբ, համավարակն առաջանալու է հեմագլյուտինինի այլընտրանքային ենթատեսակով գրիպի վիրուսից (կլայդի կամ ենթակլայդի ներսում):

118. Որակի մասին ներկայացվող տվյալների ծավալին ներկայացվող պահանջները պայմանավորված են շտամի փոփոխության տեսակով.

ա) գրանցված պատվաստանյութի կազմի մեջ պարունակվող շտամը փոխարինվում է նույն ենթատեսակի այլ շտամով (օրինակ՝ H5N1 ենթատեսակի ելակետային շտամը՝ H5N1 ենթատեսակի այլ շտամով): Այդ դեպքում գրանցման հավաստագիր ունեցողը պետք է ներկայացնի նոր շտամին վերաբերող՝ արտադրության եւ որակի մասին բոլոր տվյալները: Պահանջվող տեղեկատվությունը համանման է սեզոնային պատվաստանյութի շտամային կազմում փոփոխությունների կատարման հայտ ներկայացնելու համար անհրաժեշտ տեղեկատվությանը:

բ) գրանցված պատվաստանյութի բաղադրության մեջ պարունակվող շտամը փոխարինվում է հեմագլյուտինինի եւ (կամ) նեյրամինիդազի այլ ենթատեսակով շտամներով (օրինակ՝ H5N1 ենթատեսակի ելակետային շտամը փոխարինվում է H7N9 ենթատեսակի շտամով): Շտամների կազմի նման փոփոխությունների դեպքում հայտատուն իրավունք ունի ստանալու անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) խորհրդատվություն` ներկայացվող տվյալների ծավալի մասին, քանի որ առկա է նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների լրացուցիչ անցկացման կամ դրանց արդյունքների (դրանց առկայության դեպքում) առանձին ներկայացման հավանականություն:

6. Մինչ համավարակային իրավիճակի ճանաչումը՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված համավարակային պատվաստանյութերի գրանցման հայտը ներկայացնելիս որակին ներկայացվող պահանջները (համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութեր)

119. Ինչպես եւ սեզոնային գրիպի դեմ պատվաստանյութերի դեպքում` համավարակային պատվաստանյութերի մեծ մասն արտադրվում է հավի զարգացող սաղմերի կամ բջջային սուբստրատի օգտագործմամբ: Գրիպի դեմ համավարակային պատվաստանյութը եւ այդ պատվաստանյութի համար նախատեսված արտադրական շտամ-թեկնածուի մշակման համար օգտագործվող բջջային սուբստրատը պետք է համապատասխանեն Միության դեղագրքի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ պայմանավորված կոնկրետ դեպքով՝ հավի զարգացող սաղմերի կամ բջիջների կուլտուրաների օգտագործմամբ ստացված՝ գրիպի դեմ ինակտիվացված պատվաստանյութերի մասով անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին:

6.1. Համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութերի գրանցման հայտ ներկայացնելը

120. Համավարակին նախապատրաստվելու նպատակով պատվաստանյութեր արտադրողներն իրավունք ունեն անդամ պետությունների լիազորված մարմին (փոորձագիտական կազմակերպություն) ներկայացնել համավարակային պոտենցիալով վիրուսի շտամ պարունակող թեկնածու համավարակային պատվաստանյութի (համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութի) գրանցման հայտը:

121. Համավարակային իրավիճակի զարգացման սպառնալիքի դեպքում համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութի գրանցման դոսյեն պետք է պարունակի հնարավոր համավարակային շտամի (շտամների) մասին տվյալներ՝ սույն գլխի եւ Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 24 հավելվածին համապատասխան:

6.2. Համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութերի արտադրության համար նախատեսված շտամ-թեկնածուները

122. Կիրառվում են սույն գլխի 15-22-րդեւ 92-98-րդ կետերում շարադրված պահանջները

6.3. Վիրուսային ցանքսանյութի որակը եւ որակի գնահատումը

123. Կիրառվում են սույն գլխի 23-34-րդ եւ 99-104-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

6.4. Վիրուսի կուլտիվացման համար նախատեսվող սուբստրատի որակը եւ որակի գնահատումը

124. Կիրառվում են սույն գլխի 35-37-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

6.5. Արտադրական գործընթացի մշակումը

125. Կիրառվում են սույն գլխի 103-րդ եւ 104-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

6.6. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը

126. Կիրառվում են սույն գլխի 43-49-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

6.7. Պատվաստանյութի բնութագրերի նկարագրությունը

127. Կիրառվում են սույն գլխի 50 - 58-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

6.8. Թողարկման ձեւը

128. Թույլատրվում է համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութերի թողարկում համավարակային գրիպի կանխարգելման համար՝ ինչպես միադեղաչափ, այնպես էլ բազմադեղաչափ փաթեթվածքով:

129. Համավարակի պատրաստվածության պատվաստանյութերի թողարկման ձեւի նկատմամբ կիրառվում են սույն գլխի 107-111-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

6.9. Պատվաստանյութի ստանդարտացումը

130. Կիրառվում են սույն գլխի 60-66-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

6.10. Ադյուվանտների գնահատումը

131. Կիրառվում են սույն գլխի 67 - 71-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

6.11. Կայունության հետազոտությունը եւ պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը)

132. Կիրառվում են սույն գլխի 114-րդ եւ 115-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

133. Անհրաժեշտ է մշակել համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութերի կայունության հետազոտությունների անցկացման արձանագրություն: Անհրաժեշտ է նկարագրել եւ հիմնավորել ընթացակարգը, որի համաձայն, պատվաստանյութի եւ արտադրության միջանկյալ պրոդուկտների համար որոշվում է պիտանիության ժամկետը (պահպանման) ժամկետը եւ պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) լրանալու ամսաթիվը): Պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) անհրաժեշտ է երկարաձգել իրական ժամանակում կայունության հետազոտության տվյալների հիման վրա:

Կայունության հետազոտություն՝ փաթեթվածքը բացելուց հետո

134. Կիրառվում են սույն գլխի 116-րդ հոդվածում շարադրված պահանջները:

7. Համավարակային գրիպի պատվաստանյութերի բաղադրության մեջ փոփոխությունների կատարման (համավարակային շտամի փոփոխման) հայտը ներկայացնելիս որակին ներկայացվող պահանջները

135. Համավարակը պաշտոնապես ճանաչվելուց (սահմանված կարգով ԱՀԿ-ի կողմից համավարակային իրավիճակը հայտարարվելուց կամ անդամ պետությունների համապատասխան լիազորված մարմինների կողմից՝ գրիպի վիրուսի համավարակային տեսակից առաջացած համաճարակը հայտարարվելուց) հետո հայտատուն իրավունք ունի ռեֆերենտ պետության լիազորված մարմին (փորձագիտական կազմակերպություն) ներկայացնելու համավարակային գրիպի պատվաստանյութերի բաղադրության մեջ փոփոխությունների կատարման (համավարակային շտամի փոփոխման) հայտ՝ հայտարարված համավարակային շտամը համավարակային պատվաստանյությում ներառելու (համավարակային շտամը թարմացնելու) նպատակով՝ Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 24 հավելվածին համապատասխան:

7.1. Համավարակային պատվաստանյութի արտադրության համար նախատեսված շտամ-թեկնածուները

136. Այն դեպքում, երբ սույն գլխի 15-22-րդ եւ 92 – 98-րդ կետերում նկարագրված փաստաթղթերն ամբողջ ծավալով հասանելի չեն համավարակային պատվաստանյութի բաղադրության մեջ համավարակ առաջացրած շտամի ներառման հայտը ներկայացնելու պահին, այն պետք է ներկայացվի բացակայող տվյալներն ստանալուց հետո հնարավոր կարճ ժամկետներում: Անհրաժեշտ է ներկայացնել պատվաստանյութի համար ռիսկերի գնահատումը՝ հաշվի առնելով արտադրության գործընթացի նկարագրության եւ դրա վերահսկողության կիրառվող ռազմավարությունը:

7.2. Վիրուսային ցանքսանյութի որակը եւ որակի գնահատումը

137. Կիրառվում են սույն գլխի 23-34-րդ եւ 99-101-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

138. Մինչեւ ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոններից մեկը չներկայացնի սպեցիֆիկ հակաշիճուկներ՝ ցանքսային վիրուսի իսկության հաստատման համար անհրաժեշտ է մշակել եւ օգտագործել փորձարկման այլընտրանքային մեթոդներ (օրինակ՝ ՊՇՌ, առնվազն НА (ՀԱ) սինթեզի համար պատասխանատու գենոմի տեղամասի սեկվենավորում):

Ցանքսային վիրուսի իսկության հաստատման համար ռեակտիվների հայտնվելուց հետո փորձարկումներն անցկացվում են հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի կիրառմամբ:

139. Անհրաժեշտ է հիմնավորել համավարակային պատվաստանյութի արտադրության գործընթացում կատարված՝ պատվաստանյութի համար ցանքսային վիրուսի ցանկացած փոփոխություն (օրինակ՝ նույն արտադրական շտամից առավել արդյունավետ ռեասորտանտ վիրուսին կամ լրացուցիչ պասաժին անցումը): Ուղեկցող տվյալների համառոտ նկարագրությունը ներկայացված է աղյուսակում:

Աղյուսակ

Տվյալներ, որոնց անհրաժեշտ է ներկայացնել համավարակային պատվաստանյութ արտադրելու ժամանակ վիրուսային ցանքսանյութի մեջ փոփոխություններ կատարելիս

| Արտադրության փուլ | Ներկայացվող տվյալներին ներկայացվող պահանջները |
| --- | --- |
| Ցանքսային վիրուս | մասնագրերին համապատասխանության հաստատումը (օրինակ՝ իսկության մասով փորձարկումը (ՀԳԱՌ, ՆԱԻՌ մեթոդներով)):  Այն դեպքում, երբ օգտագործվում են հակադարձ գենետիկայի մեթոդների օգնությամբ ստացված շտամներ, անհրաժեշտ է հաստատել, որ НА ցանքսանյութերի գենը լրացուցիչ պասաժից հետո պահպանում է նույն գենետիկ հաջորդականությունը, ինչ գլխավոր ցանքսանյութի վիրուսի եւ ԱՀԿ հավատարմագրված հսկիչ լաբորատորիայի կամ այլ պաշտոնական լաբորատորիայի կամ այլ պաշտոնական լաբորատորիայի կողմից ներկայացված պատվաստանյութի արտադրության համար նախատեսված շտամ-թեկնածուն՝ երաշխավորելու համար, որպեսզի անվտանգությունը եւ իմունագենությունը մնան անփոփոխ մակարդակում |
| Վիրուսների հավաքածու | НА հակագենի ելքի գնահատման մասով փորձարկումները |
| Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս (միավալենտ հավաքածու) | որոշակի շտամի համար սպեցիֆիկ ճանաչված՝ արտադրության բոլոր կարեւորագույն փուլերի գործընթացի վալիդացում:  Մասնագրի ցուցանիշների որոշման մասին տվյալները:  Սերիաների փորձարկումների արդյունքները: Նոր աշխատանքային ցանքսանյութից ստացված միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտների առաջին 3 սերիաներն անհրաժեշտ է ստուգել НА եւ NA հակագեների առկայության եւ տեսակի մասով:  Պիտանիության հայտագրված ժամկետի (պահպանման ժամկետի) հիմնավորման համար կայունության մասին տվյալները (անհրաժեշտ է ներկայացնել փորձարկումների պլան-գրաֆիկի տվյալները, եթե ամբողջական տվյալներ դեռ չկան) |
| Պատրաստի պատվաստանյութ | սերիաների փորձարկումների արդյունքները:  Պիտանիության հայտագրված ժամկետի (պահպանման ժամկետի) հիմնավորման համար կայունության մասին տվյալները (անհրաժեշտ է ներկայացնել փորձարկումների պլան-գրաֆիկի տվյալները, եթե ամբողջական տվյալներ դեռ չկան) |

140. Պատրաստի պատվաստանյութի հետազոտություններում դիտարկվող ցանկացած տարբերություն (օրինակ՝ պրոդուկտի ելքի, մնացորդային նյութերի (օրինակ՝ նատրիումի դեզօքսիխոլատի) պարունակության մեջ) անհրաժեշտ է կրիտիկապես գնահատել: Դրանք անհրաժեշտ է հիմնավորել (պատվաստանյութի անվտանգության եւ իմունագենության վրա ազդեցության տեսանկյունից)՝ ելնելով գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի պատրաստման ժամանակ նախկինում ստացված փորձից: Անհրաժեշտ է նախաձեռնել տարբեր շտամների վիրուսային ցանքսանյութերի համար փորձարկումների արդյունքների ազդեցության լրացուցիչ հետազոտությունների (օրինակ՝ ինակտիվացման գործընթացի եւ ինակտիվացման լիակատարության գնահատմանն ուղղված հետազոտությունների) անցկացում:

7.3. Արտադրական գործընթացի մշակումը

141. Կիրառվում են սույն գլխի 103-րդ եւ 104-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

142. Անհրաժեշտ է ներկայացնել այն փոփոխությունների վալիդացման մանրամասն նկարագրությունը, հիմնավորումը եւ դրա մասին տվյալները, որոնք կատարվում են արտադրության գործընթացում (օրինակ՝ նախատեսված արտադրանքի ելքի ավելացման, արտադրության գործընթացի մասշտաբավորման համար):-

143. Եթե մարդու համար իմունագենության մասով տվյալներ դեռ չեն ստացվել, ապա պատվաստանյութի արտադրության համար շտամ-թեկնածուի փոփոխությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել առնվազն մեկ սերիայի համար լաբորատոր կենդանիների օգտագործման ժամանակ ստացված իմունագենության մասին համապատասխան տվյալներով:

7.4. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը

144. Կիրառվում են սույն գլխի 43-49-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

7.5. Պատվաստանյութի բնութագրերի նկարագրությունը

145. Կիրառվում են սույն գլխի 50-58-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

146. Քանի որ պատվաստանյութի լրիվ համադրելիությունը չի պարզվելու համավարակային շտամի փոխարինումից առաջ եւ հետո, անհրաժեշտ է անցկացնել դրա որակի կարեւորագույն ցուցանիշների համեմատում: Ցանկացած փոփոխություն անհրաժեշտ է դիտարկել պատվաստանյութի անվտանգության եւ իմունագենության տեսանկյունից:

7.6. Պատվաստանյութի ստանդարտացումը

147. Կլինիկական հետազոտությունների արդյունքներով համապատասխան հիմնավորման եւ հաստատման դեպքում հնարավոր համավարակային շտամի հիման վրա պատվաստանյութը կարող է պարունակել շտամներից յուրաքանչյուրի համար 15 մկգ-ից տարբեր՝ հեմագլյուտինինի քանակություն:

148. Մինչ միակի ռադիալ իմունադիֆուզիայի համար ռեակտիվների հայտնվելը՝ հնարավոր համավարակային շտամով պատվաստանյութի սպեցիֆիկ ակտիվության որոշման համար անհրաժեշտ է օգտվել փորձարկումների այլընտրանքային մեթոդներից: Ռեակտիվների հասանելի դառնալուց հետո սպեցիֆիկ ակտիվության որոշման համար անհրաժեշտ է օգտագործել միակի ռադիալ իմունադիֆուզիայի մեթոդը:

7.7. Ադյուվանտների գնահատումը

149. Կիրառվում են սույն գլխի 67-71-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

7.8. Կայունության ուսումնասիրությունը եւ պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը)

150. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ պատվաստանյութի կայունության համապատասխան հետազոտություններն անցկացվում են անմիջականորեն հնարավոր համավարակային շտամ պարունակող պատվաստանյութի համար մշակված արձանագրությանը համապատասխան: Անհրաժեշտ է որոշել համավարակի պատճառ հայտարարված շտամ պարունակող համավարակային պատվաստանյութի համար պահպանման ժամկետները եւ պայմանները: Համավարակային պատվաստանյութի բաղադրության մեջ համավարակային շտամի ներմուծման հայտը ներկայացնելու պահին իրական ժամանակում արդյունաբերական մասշտաբի սերիաների կայունության հետազոտությունների մասին տվյալները կարող են լինել ոչ ամբողջական: Որպես կայունությունը հաստատող տվյալներ՝ օգտագործվում են փորձաարդյունաբերական սերիաների փորձարկումների արդյունքները, եթե այդ նյութերը ներկայացուցչական են արտադրության լայնամասշտաբ գործընթացի համար: Պիտանիության հայտագրված ժամկետը (պահպանման ժամկետը) հաստատվում են համավարակային շտամի թարմացումից առաջ եւ հետո պատվաստանյութերի համար անցկացվող՝ բնական, արագացված պահպանման փորձարկումներում եւ (կամ) սթրես-հետազոտությունում ստացված՝ կայունության մասին հասանելի տվյալների համեմատության միջոցով:

151. Մասնագրի շրջանակներից դուրս մնացող արդյունքների մասին կամ որակի ասպեկտներից ցանկացածի համար շեղվող տվյալների մասին անհրաժեշտ է հաղորդել անդամ պետությունների լիազորված մարմիններին (փորձագիտական կազմակերպություններին):

152. Պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) անհրաժեշտ է երկարաձգել իրական ժամանակում՝ կայունության ուսումնասիրության տվյալների հիման վրա:

Փաթեթվածքը բացելուց հետո կայունության հետազոտությունը

153. Փաթեթվածքը բացելուց հետո կայունության հետազոտությունը պետք է անցկացվի մինչ համավարակային շտամի թարմացումը՝ համաձայնեցված արձանագրությանը համապատասխան (օրինակ՝ հնարավոր համավարակային շտամ պարունակող պատվաստանյութի համար)՝ հաստատելու համար հակագենի պատրաստուկների եւ ադյուվանտի համակարգի միախառնումից հետո համավարակային պատվաստանյութի կիրառման հայտագրված ժամկետը (եթե կիրառելի է):

8. Համավարակի ժամանակ համավարակային պատվաստանյութի գրանցման հայտը ներկայացնելիս որակին ներկայացվող պահանջները (հրատապ ընթացակարգ)

154. ԱՀԿ-ի կողմից համավարակային իրավիճակ հայտարարելուց կամ անդամ պետությունների համապատասխան լիազորված մարմինների կողմից վիրուսի համավարակային տեսակով առաջացած համաճարակ հայտարարելուց հետո նոր համավարակային պատվաստանյութի գրանցումն իրականացվում է արտակարգ ռեժիմով՝ Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 24 հավելվածում շարադրված պահանջներին համապատասխան: Նույնպես կիրառելի են արդեն հայտարարված համավարակային շտամի մասով սույն գլխի 119-121-րդ կետերում շարադրված պահանջները:

9. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերը

155. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերն ստանում են հավի զարգացող սաղմերում գրիպի ատենուացված ռեասորտանտ պատվաստանյութային վիրուսների վերարտադրման եղանակով: Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերի արտադրության համար թույլատրվում է օգտագործել ատենուացման գենետիկ մարկերներ ունեցող ռեասորտանտ պատվաստանյութի շտամներ. ցրտաադապտացված կամ ջերմաստիճանազգայուն ֆենոտիպ: Ի տարբերություն ինակտիվացված պատվաստանյութերի՝ կենդանի պատվաստանյութեր արտադրելիս մաքրման գործընթացներ չեն կիրառվում: Կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերի արտադրության համար պահանջվում է սկզբնական հումքի, վիրուսի կուլտիվացման համար նախատեսված սուբստրատի, ատենուացված ծնողական շտամի, հեմագլյուտինինի եւ նեյրամինիդազի դոնոր շտամի գնահատման եւ վերահսկման խստացում: Կոնտամինացման ցանկացած հնարավոր աղբյուրի բացառման նպատակով բժշկական կիրառության համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության մեջ օգտագործվող սկզբնական հումքը պետք է լինի սերտիֆիկացված եւ բավարարի նորմատիվ պահանջները: Շտամային կազմի տարեկան փոփոխության հետ կապված գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերը մշտապես փոփոխությունների են ենթարկվում, ինչը պահանջում է սկզբնական հումքի պիտանիության գնահատման մասով փորձերի անցկացում:

10. Սեզոնային գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված գրիպի կենդանի պատվաստանյութերի գրանցման հայտ ներկայացնելիս որակին ներկայացվող պահանջները

10.1. Ատենուացված ծնողական շտամ (ատենուացման դոնոր) եւ   
դրա մշակումը

156. Ատենուացված ծնողական շտամի մասին տեղեկությունները. ատենուացման դոնորի մշակման, բնութագրի, վիրուսային ցանքսանյութի մասին անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.3 բաժնում:

Ատենուացված ծնողական շտամի մշակումը

157. Անհրաժեշտ է ներկայացնել բոլոր կենսաբանական ազդանյութերի մանրամասն, փաստաթղթերով հաստատված պատմությունը եւ (կամ) որակը, ներառյալ վիրուսների օգտագործվող շտամները եւ դրանց կուլտիվացման սուբստրատները, բջիջների կուլտուրաները (եթե կիրառելի է), ինչպես նաեւ պատրաստման տեխնոլոգիայի բոլոր փուլերի վալիդացված արձանագրությունները եւ ատենուացված ծնողական շտամը (ատենուացման դոնորը) մշակելիս օգտագործված բոլոր ելանյութերի ամբողջական ցանկը:

Ատենուացված ծնողական շտամի բնութագիրը

158. Գրանցման դոսյեում պետք է ներկայացվեն ատենուացված ծնողական շտամի ֆենոտիպային եւ գենոտիպային հատկությունները:

159. Ֆենոտիպային հատկությունների բնութագիրը ներառում է ատենուացման մարկերների ուսումնասիրություն (*in vivo հետազոտություններում), առանցքային ֆենոտիպային մարկերներ.* *in vitro* հետազոտություններում ցրտահարմարեցված (са) ֆենոտիպը կամ ջերմաստիճանազգայուն (ts) ֆենոտիպը, որոնք թույլ են տալիս գնահատել սպեցիֆիկ ատենուացվող մուտացիաների՝ «վայրի» տեսակի դարձափոխման կամ «վայրի» վիրուսի հետ ատենուացման դոնորի ռեասորտման հավանականությունը:

160. Պետք է ներկայացվեն ատենուացված ծնողական շտամի ցանկացած տեսակի նեյրովիրուլենտային հատկությունների բացակայությունը հաստատող նյութեր: Նեյրովիրուլենտության հետազոտությունները պետք է անցկացվեն գրիպի վիրուսի վիրուլենտային շտամներով վարակման նկատմամբ առավել բարձր ընկալունակությամբ օժտված կենդանիների օգտագործմամբ: Անհրաժեշտ է գնահատել ոչ միայն հենց ատենուացված ծնողական շտամով միջնորդավորված հնարավոր ուղղակի նեյրովիրուլենտությունը, այլ նաեւ երկրորդային ինֆեկցիաներով պայմանավորված անուղղակին: Նեյրովիրուլենտության ուսումնասիրության ժամանակ մանր լաբորատոր կենդանիների օգտագործման հավանականությունը պետք է հիմնավորվի:

161. Ատենուացված ծնողական շտամի գենետիկ բնութագիրը պետք է ներառի՝

սեկվենավորման օգտագործմամբ ամբողջ վիրուսային գենոմի նուկլեոտիդային կազմի որոշումը.

ատենուացված ֆենոտեսակի մոլեկուլային հիմքերի վերլուծությունների հաշվետվությունները.

պասաժի տարբեր մակարդակներում վիրուսային գենոմի նուկլեոտիդային հաջորդականության համեմատման միջոցով թուլացվածր(ատենուացված) ծնողական շտամի գենետիկ կայունության գնահատումը:

162. Հայտատուն պետք է առանձնակի ուշադրություն դարձնի պատվաստանյութի մեջ կողմնակի ազդանյութերի բացակայության ապացուցմանը: Նման հետազոտություններն անցկացվում են վիրուսային ցանքսանյութերում, բջջային սուբստրատներում կողմնակի ազդանյութերի առկայության հավանականության գնահատմանը ներկայացվող պահանջների, ինչպես նաեւ մանրէազերծվածության եւ միկոպլազմների մասով փորձարկումներին ներկայացվող պահանջների համաձայն:

Ատենուացված ծնողական շտամի վիրուսային ցանքսանյութը

163. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված պատվաստանյութի արտադրությունը հիմնված է ցանքսային վիրուսների համակարգի *(seed- lot)* վրա:

164. Գրիպի կենդանի պատվաստանյութի համապատասխան տեսակի համար պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամների ստացման համար օգտագործվող ատենուացված ծնողական շտամի (ատենուացման դոնորի) ցանքսանյութը կուլտիվացնում են SPF կատեգորիայի՝ հավի զարգացող սաղմերում: Ստացման մեթոդը պետք է մանրամասն նկարագրվի, պահպանման հայտագրված պայմաններում ցանքսային վիրուսների ինֆեկցիոն ակտիվության, գենետիկ կայունության եւ մանրէազերծվածության վերահսկման մեթոդները պետք է վալիդացվեն:

165. Բացի այդ՝ հակադարձ գենետիկայի մեթոդների տեխնոլոգիայի օգտագործման դեպքում նույնպես անհրաժեշտ է ծնողական շտամից (М, NS, NP, PA, РВ1 եւ РВ2) ստացված ՌՆԹ՝ վեց ֆրագմենտների համար՝ ԴՆԹ կլոնների բանկեր ռեասորտանտ վիրուսի արտադրության նպատակով:

166. Պետք է մշակվի եւ ներդրվի ցանքսային վիրուսների կայունության ուսումնասիրման ծրագիր:

167. Ատենուացված ծնողական շտամի ցանքսանյութի համար պահանջվում է միկոպլազմների մանրէազերծվածության եւ բացակայության մասով վերահսկողության անցկացում՝ Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխան: Պատվաստանյութի համար արտադրական շտամ-թեկնածուի մշակման համար օգտագործվող բջջային սուբստրատը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի համապատասխան պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին:

168. Անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) հետ համաձայնեցման դեպքում տվյալ փորձերն անցկացվում են պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի աշխատանքային ցանքսանյութի մակարդակով:

10.2. Որպես НА եւ NA դոնորներ՝ «վայրի» տեսակի գրիպի վիրուսները եւ դրանց մշակումը

169. Վայրի տեսակի գրիպի վիրուսի (НА եւ NA դոնորի) մասին տեղեկությունները. պասաժի առանձնացման եւ պատմության, НА եւ NA դոնոր շտամի վիրուսային ցանքսանյութի մասին անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.3 բաժնում:

Վայրի տեսակի НА եւ NA դոնոր շտամի պասաժի առանձնացումը եւ պատմությունը

170. Վայրի տեսակի վիրուսի НА եւ NA մակերեւութային հակագեները պետք է համապատասխանեն ընթացիկ համաճարակային սեզոնին ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվող գրիպի վիրուսի շտամի հակագենային կառուցվածքին:

Շտամի պասաժների ծագումը եւ պատմությունը պետք է պատշաճորեն փաստաթղթավորվեն:

171. Անհրաժեշտ է ապահովել, որպեսզի վայրի տեսակի գրիպի վիրուսի НА եւ NA դոնոր շտամի եւ ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվող շտամի հակագենային նմանությունը փաստաթղթերով հաստատվի ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոնի կողմից (հեմագլյուտինացման արգելակման խաչաձեւ ռեակցիայի օգնությամբ):

НА եւ NA դոնոր շտամի վիրուսային ցանքսանյութը

172. НА եւ NA դոնոր շտամի ցանքսանյութը պետք է ստացվի այն շտամից, որը մեկուսացվել է հավի զարգացող սաղմերում կամ վերահսկվող եւ սերտիֆիկացված բջջային գծում: Հավի սաղմերը պետք է ստացվեն SPF կատեգորիայի հավերի գլխաքանակից:

НА եւ NA դոնոր շտամի վիրուսային ցանքսանյութի որակը

173. Արտադրողը պետք է անցկացնի հեմագլյուտինինի եւ նեյրամինիդազի իսկության փորձարկում:

174. Միության դեղագրքին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերին համապատասխան անցկացվող փորձերը պետք է հաստատեն НА եւ NA դոնոր շտամների վիրուսային ցանքսանյութում կողմնակի ազդանյութերի բացակայությունը: Պետք է անցկացվեն հավի զարգացող սաղմերում բազմացման ունակ՝ մարդու ռեսպիրատոր պաթոգենների բացակայության մասով սպեցիֆիկ վերլուծություններ: Ի լրումն այդ փորձերի մշակվում են մուլտիպլեքսային ՊՇՌ-ի հիման վրա փորձեր կողմնակի ռեսպիրատոր վիրուսների հայտնաբերման նպատակով, որոնք կարող են ռեպլիկացվել ցանքսային վիրուսների սերիաների ստացման համար օգտագործվող՝ հավի զարգացող սաղմերում: Վերահսկման մեթոդները պետք է վալիդացվեն:

175. Սույն գլխի 173-րդ եւ 174-րդ կետերում նկարագրված փորձերը պետք է կատարվեն եզրափակիչ փուլում, երբ վայրի տեսակի НА եւ NA դոնոր շտամն օգտագործվում է կենդանի ատենուացված ծնողական շտամների (ատենուացման դոնորի) հետ համատեղ ռեասորտման համար:

Ռեֆերենտ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) հետ համաձայնեցման դեպքում տվյալ փորձերն անցկացվում են ռեասորտանտ աշխատանքային ցանքսային վիրուսի մակարդակով:

176. Քանի որ մանրէային կոնտամինանտների էլիմինացումը կամ ինակտիվացումն անհնարին է կենդանի ատենուացված պատվաստանյութի պատրաստման արտադրական փուլերից եւ ոչ մեկում, ապա դրանց առկայությունն անթույլատրելի է կենդանի ատենուացված ծնողական շտամի եւ վայրի տեսակի НА եւ NA դոնոր շտամի ցանքսանյութում:

10.3. Գրիպի կենդանի պատվաստանյութերի արտադրության համար նախատեսված պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի մշակումը

177. Ցանքսանյութի մշակման, կուլտիվացման եւ ստացման, պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի գլխավոր եւ աշխատանքային ցանքսանյութի մասին տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.3 բաժնում:

178. Պատվաստանյութի ատենուացված ռեասորտանտ շտամներն ստանում են ատենուացման դոնորի եւ НА ու NA վայրի տեսակի դոնոր շտամի միջեւ դասական ռեասորտման մեթոդի կամ հակադարձ գենետիկայի մեթոդի օգտագործմամբ: Կենսաբանական ռեագենտները, ինչպես օրինակ՝ պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի ստացման ժամանակ օգտագործվող հակաշիճուկը կամ ֆերմենտները, պետք է ստուգվեն կողմնակի ինֆեկցիոն ազդանյութերի բացակայության մասով, եւ դրանց որակը պետք է հաստատվի վերլուծության համապատասխան արդյունքներով:

179. Պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամում վայրի տեսակի (НА եւ NA դոնորի) համաճարակային տեսանկյունից գրիպի ակտուալ վիրուսի դեմ НА եւ NA մակերեւութային հակագեների առկայությունը պետք է հաստատվի համապատասխան սերտիֆիկատներ ունեցող հակաշիճուկի եւ էտալոնային ռեագենտների օգտագործմամբ կամ այլ մեթոդով:

Պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի ցանքսանյութի կուլտիվացումը եւ ստացումը

180. Պատվաստանյութի ատենուացված ռեասորտանտ շտամի բնութագրված կլոնները կուլտիվացվում են սպեցիֆիկ պաթոգեն միկրոֆլորայից (SPF) զերծ՝ հավի զարգացող սաղմերում: Պատվաստանյութի արտադրությունը հիմնված է ցանքսային վիրուսների համակարգի վրա: Պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամից պատրաստվում է գլխավոր ցանքսային վիրուս (պատվաստանյութի գլխավոր ցանքսային ռեասորտանտ շտամ): Գլխավոր ցանքսային վիրուսից պատրաստում են աշխատանքային ցանքսային վիրուս (պատվաստանյութի աշխատանքային ցանքսային ռեասորտանտ շտամ):

Պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի գլխավոր եւ աշխատանքային ցանքսանյութի բնութագիրը

181. Գլխավոր ցանքսանյութը եւ աշխատանքային ցանքսանյութը պետք է բնութագրվեն սույն գլխի 156-162-րդ կետերում նշված պահանջներին համապատասխան: Գլխավոր եւ աշխատանքային ցանքսանյութերի բնութագիրը պետք է պարունակի ատենուացման գենետիկ մարկերների, ինչպես նաեւ «վայրի» տեսակի գրիպի համաճարակային տեսանկյունից ակտուալ վիրուսի դեմ НА и NA մակերեւութային հակագեների առկայության մասին տեղեկություններ:

182. ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոնը պետք է ստուգի եւ փաստաթղթերով ամրագրի գլխավոր վիրուսային ցանքսանյութի հակագենային սպեցիֆիկության համապատասխանությունը ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվող շտամին (հեմագլյուտինացման արգելակման խաչաձեւ ռեակցիայի մեթոդի կիրառմամբ):

183. Յուրաքանչյուր նոր աշխատանքային ցանքսանյութ պետք է սեկվենավորման մեթոդով գնահատվի գենետիկ կայունության մասով: Պատվաստանյութերի ռեասորտանտ շտամների գենետիկ կայունության հետազոտությունները ներառում են ցանքսանյութի կուլտիվացման մեծ քանակով պասաժների ընթացքում (առնվազն հնգապատիկ պասաժավորումից հետո) ատենուացված ծնողական շտամի որոշակի ֆենոտիպային բնութագրերի եւ գենետիկ կառուցվածքի պահպանման ուսումնասիրությունը:

184. Պետք է հաստատվի պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի նեյրովիրուլենտության բացակայությունը: Այն դեպքում, երբ այդ փորձարկումը չի անցկացվում, կամ օգտագործվում են այլ այլընտրանքային փորձարկումներ, անհրաժեշտ է հիմնավորում ներկայացնել:

10.4. Պատվաստանյութի արտադրության համար նախատեսված պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի կուլտիվացման համար սուբստրատը

185. Պատվաստանյութերի արտադրության մեջ օգտագործվող՝ գրիպի վիրուսի ցանքսանյութը կուլտիվացվում են հավի զարգացող սաղմերում կամ բջիջների հարմար կուլտուրաներում, ինչպես օրինակ՝ SPF կատեգորիայի երամներից կամ բջիջների դիպլոիդ կամ վերահյուսվող գծերում ստացված հավի սաղմերի ֆիբրոբլաստեր կամ ճտի երիկամի բջիջներ, որոնց որակը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի՝ բժշկական կիրառության համար նախատեսված պատվաստանյութի մասով ընդհանուր դեղագրքային հոդվածի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների՝ բժշկական կիրառության համար նախատեված պատվաստանյութերի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջներին:

186. Հավի սաղմերը, որոնք նախատեսվում է օգտագործել պատվաստանյութի արտադրության համար, պետք է վերցվեն SPF կատեգորիայի հավի առողջ գլխաքանակից կամ պետք է ստացվեն մարդու համար պաթոգեն հարուցիչների մասով ապահով թռչունների տնտեսություններից (մատակարարվող սաղմերի որակը պետք է հաստատվի անասնաբուժական վկայականներով եւ մարդու համար պաթոգեն հարուցիչների (թռչնի ադենովիրուս, միկոպլազմ, լեյկոզ) բացակայության մասով մուտքային վերահսկմամբ կամ մարդու համար պաթոգեն հարուցիչների բացակայությունը հաստատող՝ հավի սաղմերի արտադրողի փաստաթղթի առկայությամբ):

10.5. Պատվաստանյութի արտադրությունը

187. Պատվաստանյութի արտադրությանը վերաբերող տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2 եւ 3.2.P.3 բաժիններում:

188. Պատվաստանյութի արտադրության բոլոր փուլերը պետք է իրականացվեն Արտադրական պատշաճ գործելակերպի պահանջների պահպանմամբ: Պարտադիր պահանջ է միջանկյալ պրոդուկտների եւ կիսապատրաստվածքների՝ կողմնակի ինֆեկցիոն ազդանյութերով կոնտամինացման հավանականությունը բացառող՝ արտադրության ասեպտիկ պայմանների պահպանումը:

189. Արտադրական ցիկլում օգտագործվող՝ հավի զարգացող սաղմերի կողմնակի ազդանյութերի մասով փորձարկումներ անցկացնելիս զուգահեռ ինկուբացնում են առանց ինոկուլյատի հավի ստուգիչ զարգացող սաղմերը եւ ստուգում են դրանք կողմնակի ազդանյութերի բացակայության մասով:

190. Որպես այլընտրանք՝ թույլատրվում է ստուգել գրիպի վիրուսի հեմագլյուտինին չեզոքացնող հակամարմինների առկայությամբ հարմար բջջային սուբստրատների վրա կողմնակի ազդանյութերի մասով առանձին հավաքածուները:

Պատվաստանյութի արտադրության համար որպես սուբստրատ օգտագործվող հավի սաղմերը

191. Պատվաստանյութի ստացման համար որպես սուբստրատ օգտագործվող հավի զարգացող սաղմերը պետք է վերցվեն SPF կատեգորիային համապատասխանության մասով խիստ վերահսկող՝ թռչնի գլխաքանակից կամ պետք է ստացվեն մարդու համար պաթոգեն հարուցիչների մասով ապահով թռչունների տնտեսություններից (մատակարարվող սաղմերի որակը պետք է հաստատվի անասնաբուժական վկայականներով): Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված պատվաստանյութի պատրաստման մեջ պետք է օգտագործվի նշված եղանակով ընտրություն անցած գլխաքանակը:

Վիրուսների հավաքածու

192. Գրիպի կանխարգելման, ինչպես նաեւ ցանկացած կենդանի վիրուսային պատվաստանյութի համար կենդանի ատենուացված պատվաստանյութի մեջ թիոմերսալի օգտագործումը չի թույլատրվում: Հետագա արտադրական ցիկլերում պետք է օգտագործվի վիրուսների հավաքածու, որի մասով հաստատված են՝

հակագենային սպեցիֆիկությունը (այսինքն՝ որոշվել է «վայրի» տեսակի НА վիրուսին (НА եւ NA շտամ դոնորին) դրա պատկանելությունը).

նեյրավիրուլենտության բացակայությունը:

Մանրէազերծվածության եւ միկոպլազմների բացակայության մասով փորձերը ռեֆերենտ պետության լիազորված մարմնի հետ համաձայնեցման դեպքում անցկացվում են արտադրական գործընթացի հաջորդ փուլում: Մասնագրում տվյալ փուլում պետք է ներառվի ինֆեկցիոն ակտիվության գնահատումը, այսինքն՝ վիրուս պարունակող ալանտոիսային 1մլ հեղուկում EID50-ով արտահայտվող սաղմնային ինֆեկցիոն դեղաչափի որոշումը կամ մեկ միլիմետրին կիզակետի ձեւավորման (FFU/մլ) հատուկ միավորներով քանակական եղանակով ինֆեկցիոն ակտիվության միջոցի գնահատումը (ֆլուորեսցենտային հակամարմինների մեթոդով կատարված):

Միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտը

193. Միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտի համար փորձարկումները ներառում են գենետիկ մարկերների պահպանման եւ կենդանի ատենուացված վիրուսի ֆենոտեսակի հաստատման փորձարկումները: Ֆենոտիպային հատկությունների բնութագիրը ներառում է ատենուացման մարկերների ուսումնասիրություն (օրինակ՝ ցրտահարմարվածության մարկերը (կամ ցրտահարմարեցված (ca) ֆենոտիպ) կամ ջերմաստիճանազգայունության մարկերը (ջերմաաստիճանազգայուն (ts) ֆենոտիպ)) in vivo եւ (կամ) in vitro հետազոտություններում, որոնք թույլ են տալիս գնահատելու սպեցիֆիկ ատենուացնող մուտացիաների՝վայրի տեսակի ռեվերսման կամ վայրի վիրուսի հետ ատենուացման դոնորի ռեասորտման հավանականությունը:

194. Անհրաժեշտ է անցկացնել հեմագլյուտինինի եւ նեյրամինիդազի իսկության փորձարկումներ:

Եռավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտը եւ պատրաստի պատվաստանյութը

195. Եռավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտը, մասնագրին համապատասխան, պետք է ուսումնասիրվի սպեցիֆիկ ակտիվության մասով:

196. Որակի այնպիսի ցուցանիշները, ինչպես օրինակ՝ սպեցիֆիկ ակտիվությունը, օվալբումինի եւ մանրէային էնդոտոքսինների պարունակությունը պետք է ներառվեն պատրաստի պատվաստանյութի մասնագրում (գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.5.1 բաժին):

197. Պատրաստի պատվաստանյութի ջերմակայունությունն անհրաժեշտ է հաստատել համապատասխան եղանակով՝ ինչպես իրական ժամանակի ռեժիմում, այնպես էլ բարձր ջերմաստիճանի պայմաններում: Անհրաժեշտ է որոշել եւ պատշաճորեն հիմնավորել մասնագրի ցուցանիշները պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) ավարտին:

10.6. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը

198. Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրական գործընթացի վալիդացման մասով տվյալներ հաստատելու նպատակով այն, որ սահմանված պարամետրերի դեպքում արտադրության կրիտիկական փուլերն ունակ են արդյունավետորեն եւ վերարտադրորեն ապահովել մասնագրում շարադրված պահանջներին համապատասխանող պատրաստի պատվաստանյութի ստացումը:

199. Արտադրական գործընթացի, արտադրության կրիտիկական կետերի կամ արտադրական գործընթացում օգտագործվող քանակական որոշման մեթոդների վալիդացման հետազոտությունների նկարագրությունը, դրանց մասով փաստաթղթերը եւ արդյունքներն անհրաժեշտ է ներկայացել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.5 եւ 3.2.Р.3.5 բաժիններում:

10.7. Պատվաստանյութի բնութագրերի նկարագրությունը

200. Պատվաստանյութի բնութագրերի որոշումն անհրաժեշտ է պատվաստանյութի մեջ կամ դրա արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո համապատասխան մասնագրերի սահմանման եւ համադրելիության գիտականորեն հիմնավորված գնահատման ապահովման համար:

201. НА հակագենի կենսաբանական, իմունաբանական եւ ֆիզիկաքիմիական հատկությունները պետք է ուսումնասիրվեն ժամանակակից վերլուծական մեթոդների լայն սպեկտրի կիրառմամբ: Օրինակ՝ պետք է գնահատվի մասնիկների ագրեգացումը, վիրուսի ֆենոտիպը (գենոտիպը), մորֆոլոգիան, սպեցիֆիկ ակտիվությունը: Անհրաժեշտ է անցկացնել տեխնոլոգիական խառնուրդների (օրինակ՝ օվալբումինի (բջիջ պրոդուցենտների մնացորդային սպիտակուցի)) եւ արտադրության գործընթացի առավել ուշ փուլերում առաջացած խառնուրդների իսկության եւ քանակական որոշման փորձարկում: Ստացված տվյալներն անհրաժեշտ է օգտագործել պատրաստի պատվաստանյութի թողարկման համար ցուցանիշների եւ մասնագրերի նորմերի ճշգրտման նպատակով:

10.8. Թողարկման ձեւը

202. Հատուկ նպատակային պոպուլյացիայի համար թողարկման որոշակի ձեւի մշակման անհրաժեշտության դեպքում թողարկման նման ձեւի մշակումը պետք է լինի հիմնավորված եւ հաստատվի որակի մասին համապատասխան տվյալներով, որոնք ներառում են արտադրական գործընթացի համատեղելիության, վալիդացման եւ կայունության մասին տեղեկությունները:

10.9. Պատվաստանյութի ստանդարտացումը

203. Պատրաստի պատվաստանյութի մասնագիրը պետք է պարունակի սպեցիֆիկ ակտիվության մասին տվյալներ (ՍՎԴ50 կամ ՑՊԱ50 (ցիտոպաթոգեն ազդեցություն)): Սպեցիֆիկ ակտիվությունը որոշում են պատվաստանյութի բաղադրության մեջ պարունակվող յուրաքանչյուր շճատեսակի համար՝ ռեֆերենտ ռեագենտների օգտագործմամբ (միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտի համար՝ գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի բաժին 3.2.S.4.1, պատրաստի պրոդուկտի (պատվաստանյութի) համար՝ 3.2.Р.5.1 բաժին):

10.10. Կայունության ուսումնասիրությունը եւ պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը)

204. Պետք է ներկայացվեն բնական, արագացված պահպանման եւ (կամ) սթրես հետազոտության կայունության փորձարկման արդյունքները միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտների (գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.7.1 - 3.2.S.7.3 բաժիններ) եւ պատրաստի պատվաստանյութի համար (գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.8.1 - 3.2.Р.8.3 բաժիններ): Պետք է մշակվի պատվաստանյութի կայունության գնահատման արձանագրությունը: Պահպանման ժամկետները եւ պայմանները պետք է հիմնավորվեն: Պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) ցանկացած երկարաձգում պետք է հիմնվի իրական ժամանակի ռեժիմում կայունության հետազոտության տվյալների վրա:

11. Սեզոնային գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերի շտամային կազմի փոփոխության հայտը ներկայացնելիս որակին ներկայացվող պահանջները

11.1. Որպես НА եւ NA դոնորներ՝ «վայրի» տեսակի գրիպի վիրուսները եւ պատվաստանյութի ռեասորտանտ շտամի մշակումը

205. Ցանքսանյութի արտադրման պատմությունը պետք է ներառի հետեւյալ փաստաթղթերը եւ տվյալները՝

ցանքսանյութի ստացման ընթացակարգի նկարագրությունը (սկսած ատենուացման գլխավոր դոնորից եւ ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկված շտամից). պասաժի պատմությունը.

ցանքսանյութի գենետիկ հաջորդականությունը.

ատենուացման մարկերների (in vivo հետազոտություններում), առանցքային ֆենոտիպային մարկերների ուսումնասիրություն ներառող ֆենոտիպային բնութագրերի նկարագրությունը.

ցրտահարմարեցված (са) ֆենոտիպը կամ ջերմաստիճանազգայուն (ts) ֆենոտիպը (in vitro հետազոտություններում, որոնք թույլ են տալիս գնահատել սպեցիֆիկ ատենուացվող մուտացիաների՝ «վայրի» տեսակի ռեվերսման կամ «վայրի» վիրուսի հետ ատենուացման դոնորի ռեասորտման հավանականությունը).

ցանքսանյութի գենետիկ կայունությունը՝ ներառյալ ակտուալ գենոտիպային եւ ֆենոտիպային մարկերները (ամբողջական գենոմի սեկվենավորումը).

վայրի տեսակի դոնոր շտամի եւ գլխավոր ցանքսանյութի հակագենային նմանությունը ԱՀԿ-ի առաջարկվող շտամին (անցկացվում է հեմագլյուտինինի արգելակման խաչաձեւ ռեակցիայի օգնությամբ), որը փաստաթղթերով հաստատված է ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոնի կողմից.

վերլուծական փորձարկումների արձանագրությունները (ներառյալ կողմնակի ազդանյութերի բացակայության մասով փորձարկումները): Այն դեպքում, երբ ցանքսային վիրուսը ստուգվում է կողմնակի ազդանյութերի մասով ՊՇՌ մեթոդով եւ ռեֆերենտ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) հետ, հարցի քննարկման ժամանակ համաձայնեցվել է ցանքսանյութի ՊՇՌ լրացուցիչ փորձարկումների անցկացման անհրաժեշտությունը, այդ տվյալներն անհրաժեշտ է ներառել գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի գրանցման դոսյեում.

նեյրովիրուլենտության փորձարկումները: Շտամային կազմի տարեկան փոփոխության (թարմացման) ժամանակ (այսինքն՝ գրիպի վիրուսի հակագենային դրեյֆային տարբերակների համար) նեյրովիրուլենտության փորձարկումներ կարող են չանցկացվել: Նման հետազոտությունն անցկացվում է այն դեպքում, երբ պատվաստանյութի մեջ ներառվում է А գրիպի վիրուսի հեմագլյուտինինի նոր ենթատեսակը (այսինքն՝ ոչ Н1 կամ НЗ ենթատեսակի) կամ տվյալ պահին շրջանառող՝ գենետիկորեն տարբերվող գծերից В գրիպի նոր վիրուսը կամ անվտանգության մասով առանձնահատուկ մտավախությունների առաջացման դեպքում:

11.2. Արտադրական գործընթացի մշակումը

206. Շտամի սպեցիֆիկ բնութագրերով պայմանավորված՝ արտադրական գործընթացների օպտիմալացման հետ կապված ցանկացած փոփոխություն անհրաժեշտ է հիմնավորել, համապատասխան տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներառել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2 բաժնում:

207. Անհրաժեշտ է գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.3.2 բաժնում ներկայացնել շտամի կազմի փոփոխության (թարմացման) հետ կապված սերիայի մասով մանրամասն բաղադրությունն ու պատվաստանյութի նկարագրությունը եւ դրա բաղադրությունը գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.1 բաժնում:

208. Եթե անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից ընդունվել է շտամի կազմի փոփոխության հետ կապված կլինիկական հետազոտության անցկացման անհրաժեշտության մասին եզրակացություն, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների համապատասխանության սերտիֆիկատը: Սերիաների համապատասխանության սերտիֆիկատը ներկայացվում է որակի մասով փաստաթղթերի լրակազմ փաթեթով կամ կլինիկական հետազոտությունների մասով փաստաթղթերի լրակազմ փաթեթով: Համապատասխան տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներառել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.2.2.1 բաժնում:

11.3. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը եւ (կամ) դրա գնահատումը

209. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութերի շտամային կազմը փոփոխելիս (թարմացնելիս) անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.2.5 բաժնում արտադրության կրիտիկական կետերի համար վալիդացման մասով հետազոտությունների արդյունքները:

210. Յուրաքանչյուր նոր ցանքսանյութից ստացված առաջին 3 միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտներից սերիայի վերլուծության արդյունքները պետք է ներկայացվեն գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.4.4 բաժնում:

211. Պետք է ներկայացվեն պատվաստանյութի սերիայի վերլուծության արդյունքները՝ ներառյալ ջերմակայունության գնահատումը:

11.4. Պատվաստանյութի ստանդարտացումը

212. Անհրաժեշտ է ներկայացնել վերլուծական մեթոդակարգերի վալիդացման արդյունքները, որոնց փոփոխության վրա կարող է ազդել մեկ կամ մի քանի շտամների փոխարինումը (օրինակ՝ սպեցիֆիկ ակտիվության որոշման մեթոդի վալիդացումը): Վալիդացման մասին տվյալներն անհրաժեշտ է ներկայացնել 3.2.S.4.3 բաժնում միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտների համար, ինչպես նաեւ եռավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտների համար կամ պատվաստանյութի համար գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.5.3 բաժնում:

213. Անհրաժեշտ է աղյուսակի տեսքով ներկայացնել միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտների համար հաստատված մասնագրերի պատճենները գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.4.1 բաժնում եւ պատվաստանյութի համար՝ գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.5.1 բաժնում, ինչպես նաեւ՝ վերլուծական մեթոդակարգերի համառոտ նկարագրությունը գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.4.2 բաժնում:

11.5. Կայունության ուսումնասիրությունը եւ պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը)

214. Անհրաժեշտ է ներկայացնել միավալենտ չկշռաբաշխված պրոդուկտների կայունության փորձարկումների արդյունքները, եթե ենթադրվում է դրանց՝ 1 տարուց ավելի օգտագործումը: Համապատասխան տեղեկությունները ներառում են գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.S.7 բաժնում:

215. Դեղապատրաստուկի (պատրաստի պատվաստանյութի) համար անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի 3.2.Р.8 բաժնում, ինչպես նախորդ սեզոնի համար, կայունության մասին տվյալները, այնպես էլ կայունության հետգրանցումային հետազոտությունների արձանագրության մեջ նկարագրված ծրագրով դեղապատրաստուկի մի քանի սերիաների կայունության հետազոտությունը շարունակելու պարտավորությունը:

216. «Արագացված ծերացման» մեթոդով կայունության փորձարկումների արդյունքներն օգտագործվում են՝ ցույց տալու համար, որ նոր շտամները հավանաբար ունենալու են կայունության նույն բնութագրերը, ինչ այն շտամները, որոնք օգտագործվում են կայունության հետազոտություններում, որոնց վրա հիմնված է պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը):

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ՀԱՎԵԼՎԱԾ թիվ 1

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 28-րդ գլխի

**ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ**

բջիջների կուլտուրաներում ստացված՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուների որակի **մասով**

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն փաստաթղթում շարադրված են գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուների անջատման նպատակով օգտագործվող բջիջների կուլտուրաների որակին ներկայացվող՝ պահանջներին վերաբերող ցուցումները. պայմաններին, որոնց դեպքում անջատվում են վիրուսներ, վիրուսների հետագա պասաժավորման՝ մինչ այն պահը, երբ արտադրողի կողմից կպատրաստվի գլխավոր ցանքսանյութը:

2. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված ինակտիվացված պատվաստանյութերի շատ արտադրողներ մշակում են բջիջների հարմար կուլտուրաներում վիրուսների կուլտիվացման սեփական գործընթացները: Ցանքսանյութի ստացման համար ընտրվում են հավի զարգացող սաղմերի օգտագործմամբ ստացված՝ ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվող շտամ-թեկնածուները. հավի զարգացող սաղմերում անջատված վայրի տեսակի իզոլյատ կամ բարձրարդյունավետ ռեասորտանտ, հատկապես Ա տեսակի գրիպի վիրուսի համար: Ռեասորտանտները եւ վայրի տեսակի շտամ-թեկնածուներն ստացվում են ԱՀԿ-ի մասնագիտացված լաբորատորիաներից մեկում, գրիպի հարցերով ԱՀԿ-ի համագործակցող կենտրոններում եւ շտամ-թեկնածուների մշակման մեջ մասնագիտացող սերտիֆիկացված այլ լաբորատորիաներում:

3. «Կուլտուրալ» պատվաստանյութեր արտադրելիս առավել մեծ նախապատվություն է տրվում բջիջների կուլտուրայում անջատված շտամ-թեկնածուներին հավի զարգացող սաղմերում անջատված շտամ-թեկնածուների փոխարեն, քանի որ հավի զարգացող սաղմերում վերարտադրման համար հարմարեցված մարդու գրիպի վիրուսը ենթարկվում է ֆենոտիպային եւ գենոտիպային փոփոխությունների: Կաթնասունների բջիջների նույն կուլտուրաներում անջատված եւ հետագայում պասաժավորվող մարդու գրիպի վիրուսները՝ հավի զարգացող սաղմերում վերարտադրման հետ համեմատած, պակաս ենթակա են նման փոփոխությունների եւ, որպես կանոն, վիրուսի հեմագլյուտինինը, որն անջատվել եւ բազմացել է բջիջների կուլտուրայում, գենետիկորեն եւ ֆենոտիպորեն առավել մոտ է կլինիկական իզոլյատներում հայտնաբերվող վիրուսին՝ հավի զարգացող սաղմերին հարմարեցված տարբերակների հետ համեմատած, որոնցում նույնականացվել են հեմագլյուտինինի ամինաթթուների սպեցիֆիկ փոխարինումները:

4. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կուլտուրալ պատվաստանյութեր արտադրողները, որպես կանոն, չեն օգտագործում հավի զարգացող սաղմերում վերարտադրմանը հարմարեցված վիրուսներ, որոնք հակագեների տեսանկյունից հեռացված են վայրի տեսակի գրիպի վիրուսներից: ԱՀԿ-ի որոշ համագործակցող կենտրոններ մշակում են շտամ-թեկնածուներ՝ պատվաստանյութերի արտադրության համար այդ շտամ-թեկնածուների ստացման համար ատեստավորված բջիջների գծերում:

5. Բջիջների ատեստավորված գծերում պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուների ստացման հիմնական խնդիրը կողմնակի ազդանյութերով կոնտամինացման հավանականությունն է, որոնք կարող են հնարավորինս առկա լինել բջիջների կուլտուրայում, արտադրական շտամ-թեկնածուի անջատման եւ կուլտիվացման ժամանակ օգտագործվող նյութերում: Սույն փաստաթղթում նկարագրված են պահանջներ՝ ներկայացված՝

բջիջների կուլտուրաների որակին, որոնք կիրառվում են վիրուսի անջատման ժամանակ.

այն պայմաններին, որոնց դեպքում մեկուսացնում են վիրուսները.

մինչեւ արտադրողի կողմից գլխավոր ցանքսանյութի ստացումը՝ այդ վիրուսների հետագա պասաժավորմանը:

6. Սույն փաստաթուղթը տարածվում է վիրուսի վերարտադրման համար որպես սուբստրատ բջիջների կուլտուրայի կամ հավի զարգացող սաղմերի օգտագործմամբ պատվաստանյութերի արտադրության համար բջիջների կուլտուրայում անջատված շտամ-թեկնածուների վրա:

7. Արտադրողները պետք է հաշվի առնեն Միության դեղագրքի՝ բժշկական կիրառության համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար բջջային սուբստրատի մասով ընդհանուր դեղագրքային հոդվածի պահանջները, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջները:

8. Վիրուսի շտամների պասաժների ծագումը եւ պատմությունը պետք է հաստատվեն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից:

2. Վիրուսի անջատման համար օգտագործվող բջջային սուբստրատներին ներկայացվող պահանջները

9. Գրիպի վիրուսների հետազոտություններում եւ պատվաստանյութերի մշակման մեջ որպես բջջային սուբստրատներ օգտագործում են բջիջների այնպիսի կուլտուրաներ, ինչպես օրինակ՝ MDCK, Vero եւ հավերից անջատված առաջնային բջիջների կուլտուրաներ: Եթե օգտագործվում է բջիջների գիծ, ապա բջիջներն անհրաժեշտ է ստանալ բջիջների բանկի համակարգից:

10. Կենդանական ծագման բջջային գծերի վիրուսային եւ մանրէաբանական անվտանգությունը պետք է բավարարի Միության դեղագրքի՝ բժշկական կիրառության համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար բջջային սուբստրատների մասով ընդհանուր դեղագրքային հոդվածի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի ընդհանուր դեղագրքային հոդվածների (մենագրությունների) պահանջներին:

11. Պետք է հայտնի լինեն բջջային սուբստրատների ծագումը, ստացման աղբյուրը, այդ թվում՝ կուլտիվացման համար օգտագործված սնուցող միջավայրի բնութագրերը: Պետք է անցկացվեն իսկության եւ մաքրության մասով փորձարկումներ:

12. Բջիջների գծերի համար քաղցկեղածնության մասով փորձարկումների անցկացում, որոնց համար արդեն առկա է համապատասխան տեղեկատվություն, (օրինակ՝ MDCK, Vero, РегС.6 կամ թռչուններից անջատված առաջնային բջիջներ) չի պահանջվում:

13. Գրիպի վիրուսի անջատման համար օգտագործվում են բժշկական կիրառության համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար ատեստավորված բջիջների կուլտուրաներ, որոնք համապատասխանում են Միության դեղագրքի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին:

14. Արտադրողը պետք է հաշվի առնի, որ բջիջների որոշ գծեր օգտագործելիս (օրինակ՝ Vero), կլինիկական իզոլյատներից գրիպի վիրուսի կուլտիվացման եւ անջատման ժամանակ առկա է մարդու ուղեկցող վիրուսների միաժամանակյա կուլտիվացման եւ անջատման բարձր ռիսկ:

3. Աշխատանք բջիջների հետ, վիրուսի անջատում եւ կուլտիվացում

15. Արտադրողները պետք է մանրակրկիտ նկարագրեն միջավայրերի կազմն ու աղբյուրը եւ բջիջների հետ բոլոր մանիպուլյացիաները, այդ թվում՝ բջիջների պասաժավորման, վիրուսի անջատման եւ կուլտիվացման ժամանակ: Անհրաժեշտ է օգտագործել ոչ կենդանական ծագման բաղադրիչներ: Եթե օգտագործվում է մարդուց կամ կենդանիներից ստացված որեւէ նյութ, ապա այդ նյութերում չպետք է լինեն ինֆեկցիաների հարուցիչներ: Բջիջների կուլտուրաների պատրաստման եւ կուլտիվացման համար օգտագործվող՝ ցլի շիճուկն անհրաժեշտ է ենթարկել ռենտգենային ճառագայթների (X-ray) ներգործությանը: Կենսաբանական ծագման հումքի վիրուսային անվտանգության մասով անհրաժեշտ է ներկայացնել համապատասխան հաստատող փաստաթղթեր։ Անհրաժեշտ է առաջնորդվել դեղապատրաստուկների արտադրության գործընթացում ցլի շիճուկի օգտագործման ժամանակ անվտանգության ապահովման մասով Միության մարմնի ակտերի պահանջներով եւ Կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի փոխանցման ռիսկի նվազեցման մասով Միության դեղագրքի պահանջներով:

16. Վիրուսների հետ աշխատանքն անհրաժեշտ է կատարել հատուկ դրա համար առանձնացված՝ մանրէաբանական անվտանգության բոքսում՝ ասեպտիկ պայմաններում: Միաժամանակ թույլատրվում է աշխատանքը միայն մեկ վիրուսային իզոլյատով:

17. Անհրաժեշտ է դիտարկել գրիպի վիրուսի տարբեր ենթատեսակների հետ աշխատելիս մաքրման առավել երկարատեւ ժամանակահատվածի հավանականությունը: Լաբորատորիայում պետք է լինի պատվաստանյութի արտադրության համար բջիջների եւ շտամ-թեկնածուների պահպանման մասնագիտացված համակարգ, աշխատանքի ընթացակարգի նկարագրություն (ՍԱԸ): Բջիջների բանկերի պահպանման եւ բջիջների օգտագործվող բանկերի համակարգի մասին տեղեկատվությունը պետք է փաստաթղթավորվի:

4. Որակի ապահովումը

18. Անհրաժեշտ է ներկայացնել երաշխիքն այն բանի, որ բջիջների եւ վիրուսների կուլտիվացման ընթացակարգերը կատարվում եմ լրիվ պատրաստված (կամ ուսուցում անցնող) անձնակազմի կողմից դրա համար նախատեսված տարածքներում՝ հատուկ սարքավորումների օգտագործմամբ: Փաստաթղթերը պետք է թույլ տան անբողջությամբ հետագծել կիրառվող տեխնոլոգիական ընթացակարգերը, սարքավորումների աշխատանքը, նյութերի ծագումը եւ գնահատել անձնակազմի պատրաստվածությունը: Չնայած նրան, որ արտադրողները կարող են ստանալ պատվաստանյութերի արտադրության համար նախատեսված շտամ-թեկնածուներ ԱՀԿ-ի լաբորատորիաներից, գրանցման հավաստագրեր ունեցողները պատասխանատվություն են կրում իրենց գլխավոր ցանքսանյութի՝ արտադրության գործընթացում օգտագործման համար որակի պահանջներին համապատասխանության մասով:

19. Եթե պատվաստանյութի արտադրության ժամանակ օգտագործվում է բջիջների կուլտուրաների օգտագործմամբ ստացված շտամ-թեկնածու, իսկ որպես շտամ-թեկնածուի վերարտադրման համար սուբստրատ՝ հավի զարգացող սաղմերը, ապա դա չպետք է ազդեցություն ունենա հավի զարգացող սաղմերում արտադրվող պատվաստանյութի որակին ներկայացվող պահանջների վրա:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ թիվ 2

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 28-րդ գլխի

**ՕՐԻՆԱԿՆԵՐ**

**գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի արտադրության համար   
շտամ-թեկնածուի մշակման նկարագրությունը**

I. Հակադարձ գենետիկայի մեթոդների օգնությամբ ստացված՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար շտամ-թեկնածուի մշակման նկարագրության սխեմայի օրինակը

Վիրուսի նկարագրությունը. A/abc/123/04 եւ A/PR/8/34 շտամներից գեների 2:6 հարաբերակցությամբ հակադարձ գենետիկայի մեթոդի օգնությամբ ստացված ռեասորտանտ վիրուսը:

Պասաժի պատմությունը. Vero х1 բջիջների կուլտուրա, հավի զարգացող х1 սաղմեր

| Պարամետրը | Ստանդարտ աշխատանքային ընթացակարգերը (կիրառվող մեթոդները) | Արդյունքները (մեկնաբանությունները) |
| --- | --- | --- |
| Հավի զարգացող սաղմերում գրիպի վիրուսի A/abc/123/03 շտամի վերարտադրությունը | СОП xyz2, կենսաբանական անվտանգության 4-րդ մակարդակի պայմաններում (BSL4) | ...-ից ստացված՝ հավի զարգացող սաղմերում աճեցված վայրի տեսակի խմբի վիրուս |
| Շտամի հեմագլյուտինինի սեգմենտի կլոնավորումը եւ գենետիկական մոդիֆիկացումը | մոլեկուլյար-կենսաբանական ստանդարտ մեթոդները | ճեղքման կտրված կիսահիմնային տեղամասով (սայթով) եւ ներմուծված A/abc/123/04 կայունացնող մուտացիաներով կլոնավորված A/abc/123/04 շտամի հեմագլյուտինինի սեգմենտը |
| Հեմագլյուտինինի կլոնավորված գենի սեկվենավորումը | պլազմիդային ԴՆԹ-ի սեկվենավորումը | ճեղքման սայթում (տեղամասում) առանց պոլիհիմնային ամինաթթուների A/abc/123/04-անման վիրուս | |
| A/abc/123/04 շտամի նեյրամինիդազի սեգմենտի կլոնավորում | մոլեկուլյար-կենսաբանական ստանդարտ մեթոդները | A/abc/123/04 շտամի նեյրամինիդազի սեգմենտը կլոնավորված է առանց հետագա մոդիֆիկացումների | |
| Նեյրամինիդազի կլոնավորված գենի սեկվենավորումը | պլազմիդային ԴՆԹ-ի սեկվենավորումը | A/abc/123/04-անման վիրուս | |
| PR8 պլազմիդներ | մոլեկուլյար-կենսաբանական ստանդարտ մեթոդները | պատրաստվել են ... կամ ներկայացվել են ... | |
| Պլազմիդներ | ՍԱԸ xyz2 | օգտագործվել են НАхх եւ NAzz պլազմիդները, պլյուս PR8 6 գեն եւ 3 օգնական պլազմիդ | |
| Vero բջիջներ | ՍԱԸ xyz2 | բջիջներն անցել են բժշկական կիրառության համար նախատեսված պատվաստանյութերի արտադրության համար վալիդացում | |
| Հակադարձ գենետիկա | ՍԱԸ xyz2 | Vero տրանսֆեկցված բջիջներից անջատված ռեասորտանտ վիրուսն ենթարկվել է 2 պասաժի. հեմագլյուտինինից abcJ տիտր | |

«x»՝ պասաժների քանակը.

2 «xyz»՝ ստանդարտ աշխատանքային ընթացակարգի համարը.

J «abc»՝ տիտրի արժեքը:

II. Հակադարձ գենետիկայի մեթոդի օգնությամբ ստացված շտամ-թեկնածուի մասնագրի օրինակը

Վիրուսի նկարագրությունը. A/abc/123/04 եւ A/PR/8/34 շտամներից գեների 2:6 հարաբերակցությամբ հակադարձ գենետիկայի մեթոդի օգնությամբ ստացված ռեասորտանտ վիրուսը:

Պասաժի պատմությունը. Vero х1 բջիջներ, հավի զարգացող х1 սաղմեր

| Պարամետրը | | Ստանդարտ աշխատանքային ընթացակարգ (վերահսկման մեթոդ) | Ռեֆերենտ արժեքներ | Արդյունքը |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Վիրուսի հակագեների վերլուծությունը | | ՍԱԸ xyz2 | A/abc/123/04-անման վիրուս | Համապատասխանում են մասնագրին |
| Վիրուսի տիտրը | | ՍԱԸ xyz2 | կիրառելի չէ | հեմագլյուտինինային տիտրը կազմում է ... |
| Հավի զարգացող սաղմերում ինֆեկցիոն ակտիվությունը | | ՍԱԸ xyz2 | կիրառելի չէ | 10хՍՎԴ50/մլ |
| Վիրուսի հեմագլյուտինինի հաջորդականությունը | | հակառակ տրանսկրիպցիայով ՊՇՌ (ցիկլային սեկվենավորում) | ճեղքման սայթում (տեղամասում) առանց պոլիհիմնային ամինաթթուների A/abc/123/04-անման վիրուս | Համապատասխանում է մասնագրին |
| Վիրուսի նեյրամինիդազի հաջորդականությունը | | հակառակ տրանսկրիպցիայով ՊՇՌ (ցիկլային սեկվենավորում) | A/abc/123/04-անման վիրուս | Համապատասխանում է մասնագրին |
| Փորձարկումը | | ՍԱԸ xyz2 | ներերակային ինդեքս | արդյունքը կազմում է... |
| ճտերի համար պաթոգենության |  | | պաթոգենության =1,2 կամ ցածր | Համապատասխանում է մասնագրին |
| Ժանտաքիսների համար պաթոգենության փորձարկումը | ՍԱԸ xyz2 | | շնչառական համակարգի օրգաններում հայտնաբերվող վիրուսի տիտրը չպետք է ծնողական շտամներից առավել բարձր լինի: Վիրուսի ռեպլիկացիան (կրկնությունը) տեղի է ունենում միայն շնչառական ուղիներում  կլինիկական ախտանշանները (կամ դրանց բացակայությունը) վկայում են վիրուսի ատենուացման մասին | Համապատասխանում է մասնագրին |
| Հավի սաղմերի վրա փորձարկումը | ՍԱԸ xyz2 | | սաղմերը մնում են կենդանի | Համապատասխանում է մասնագրին |
| Մանրէազերծվածությունը | ՍԱԸ xyz2 | | բավարարում է պահանջները | Համապատասխանում է մասնագրին |
| ԴՆԹ-ի պլազմիդով վիրուսի կոնտամինացումը | ՊՇՌ | | կիրառելի չէ | արդյունքը կազմում է... |
| Վիրուսի ստացման ժամանակ օգտագործված կենդանի ծագման նյութերը | Նյութերի վերահսկումը | | կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի փոխանցման ռիսկի նվազեցման մասով Միության դեղագրքի համապատասխանությունը | Համապատասխանում են մասնագրին |

«x»՝ պասաժների քանակը.

2 «xyz»՝ ստանդարտ աշխատանքային ընթացակարգի համարը.

Գլուխ 29. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ցուցումները

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. Սույն գլխի դրույթները տարածվում են գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի գրանցման ընթացակարգի վրա եւ որոշում են նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման միասնական կարգը Միության մաքսային տարածքում գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային, համավարակային եւ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութեր գրանցելիս, ինչպես նաեւ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի շտամային կազմի փոփոխման (թարմացման) դեպքում գրանցված սեզոնային, համավարակային եւ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի գրանցման դոսյեում փոփոխություններ կատարելիս:

2. Սույն գլխի դրույթները տարածվում են գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի հետեւյալ տեսակների վրա՝

գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված պատվաստանյութեր (ԳԿՊ).

ինակտիվացված ճեղքված, ենթամիավոր եւ լիավիրիոն պատվաստանյութեր.

ադյուվանտներ պարունակող պատվաստանյութեր:

3. Սույն գլխի դրույթները նույնպես կիրառվում են՝

պատվաստանյութի այլընտրանքային հակագեներ (օրինակ՝ հեմագլյուտինինի ամբողջական մոլեկուլ չպարունակող)

պարունակող ինակտիվացված պատվաստանյութերի նկատմամբ.

ռեկոմբինանտ մակերեւութային հակագեներ պարունակող պատվաստանյութերի նկատմամբ.

մակերեւութային հակագեն (հակագեներ) էքսպրեսող ԴՆԹ պատվաստանյութերի նկատմամբ.

վիրուսանման մասնիկների հիմքով պատվաստանյութերի նկատմամբ:

4. Բոլոր նոր պատվաստանյութերի մասով գրանցման հարցերով, որոնց նկատմամբ սույն գլխի դրույթները լիարժեք չեն կիրառվում, հայտատուներն իրավունք ունեն դիմելու գիտական խորհրդատվության անդամ պետությունների լիազորված մարմիններին (փորձագիտական կազմակերպություններին):

5. Նոր պատվաստանյութերի շարքին են դասվում՝

հակագեների տեսակներով եւ իմունային համակարգի հետ ակնկալվող փոխազդեցությամբ գրանցված պատվաստանյութին նման պատվաստանյութերը (օրինակ՝ եռավալենտ ինակտիվացված պատվաստանյութերին նման արտադրվող՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված քառավալենտ ինակտիվացված պատվաստանյութեր).

նոր կառուցվածք կամ ստացման տեխնոլոգիայի նկատմամբ նոր մոտեցում պարունակող պատվաստանյութեր (օրինակ՝ գրիպի վիրուսի կոնսերվատիվ սպիտակուցներ կամ սպիտակուցների էպիտոպեր):

6. Սույն գլուխը լրացնում է Եվրասիական տնտեսական միության պատշաճ կլինիկական գործելակերպի կանոնների, Լաբորատոր գործելակերպի կանոնների եւ Դեղազգոնության գործելակերպի կանոնների պահանջները գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի հետազոտությունների բոլոր տեսակների կազմակերպման եւ անցկացման առանձնահատկությունների մասով:

2. Սահմանումները

7. Սույն գլխի նպատակներով օգտագործվում են հասկացություններ, որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը՝

**համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութ՝** գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված թեկնածու պատվաստանյութ (կամ պատվաստանյութի պատրաստման տեխնոլոգիա), որը մշակվում է գրիպի վիրուսի համավարակային շտամներով պայմանավորված գրիպի առաջացման դեպքում բնակչության իմունացման նպատակով.

**նոր պատվաստանյութ՝** Միության մաքսային տարածքում արդեն գրանցված պատվաստանյութերի հետ համեմատ հակագենային այլ կազմ, կառուցվածք կամ ստացման տեխնոլոգիա ունեցող՝ բժշկական կիրառության համար նախատեսված առաջին անգամ գրանցվող պատվաստանյութ.

**համավարակային պատվաստանյութ՝** գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութ, որը նախատեսված է գրիպի վիրուսի համավարակային շտամներով պայմանավորված գրիպի առաջացման դեպքում բնակչության իմունացման համար.

**համավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութ**՝ համավարակային պոտենցիալով կենդանական ծագման գրիպի վիրուսի նոր շտամ պարունակող՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութ (զոոնոզ՝ կենդանիներից մարդուն փոխանցվող ինֆեկցիոն հիվանդություն).

**սեզոնային պատվաստանյութ՝** գրիպի վիրուսի համաճարակային շտամներով առաջացող գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութ,

որը նախատեսված է բնակչության տարեկան իմունացման համար:

3. Գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութերի բոլոր տեսակների գրանցման համար նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները

3.1. Առաջնային դեղադինամիկայի հետազոտությունները Պատվաստանյութերի իմունագենության գնահատումը

8. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի իմունագենության գնահատումը

անհրաժեշտ է անցկացնել գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի նկատմամբ առավել զգայուն փորձարարական կենդանիների մանր տեսակների (օրինակ՝ առնետների, գերմանամկների, ծովախոզուկների, մկների եւ ժանտաքիսների) օգտագործմամբ:

9. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի իմունագենության հետազոտություններով պետք է նախատեսվի՝

հումորալ, ինչպես նաեւ բջջային իմունային պատասխանի գնահատումը.

պատվաստանյութերի ներմուծման ժամանակ հակագենի տարբեր դեղաչափերի ազդեցության հետազոտության միջոցով «դեղաչափ-ազդեցություն» հարաբերակցության գնահատումը:

10. Նախակլինիկական հետազոտությունների դիզայնը մշակելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել պատվաստանյութի ներմուծման պլանավորվող եղանակը, քանի որ այն կարող է ազդել ինդուցվող իմունային պատասխանի տեսակի վրա: Իմունային պատասխանն անհրաժեշտ է գնահատել պատվաստանյութի յուրաքանչյուր դեղաչափի ներմուծումից հետո: Շճաբանական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա անհրաժեշտ է տվյալներ ստանալ խաչաձեւ-չեզոքացնող հակամարմինների եւ գրիպի վիրուսների հետերոլոգիկ շտամների նկատմամբ ադյուվանտով համավարակային, նախահամավարակային (զոոնոզ) եւ սեզոնային պատվաստանյութերի խաչաձեւ-ռեակտիվության մասին (խաչաձեւ-ռեակտիվության գնահատում): Կենդանիների վրա իմունագենության հետազոտությունները արտադրության գործընթացի վերարտադրելիության հաստատումն է, մասնավորապես՝ մշակվող պատվաստանյութի արտադրության գործընթացի վալիդացման փուլի ընթացքում: Միաժամանակ հաշվի առնելով հետազոտության մեջ ներգրավվող կենդանիների քանակի նվազեցման նպատակով 3R սկզբունքը (փոխարինում, բարելավում եւ կրճատում (replacement, refinement, reduction))՝ իմունագենության գնահատումը նպատակահարմար է նույնպես անցկացնել in vitro մոտեցումների օգտագործմամբ կամ հաշվի առնելով կլինիկական հետազոտություններում համապատասխան տվյալների ստացման հնարավորությունները:

Պատվաստանյութերի պաշտպանողականությունը (պաշտպանիչ հատկությունները)

11. Պաշտպանողականության գնահատումը, որպես սպեցիֆիկ ակտիվության գնահատման առավել հուսալի մեթոդ, անհրաժեշտ է անցկացնել կենդանիների ռելեվանտ մոդելի վրա ազդեցության նոր մեխանիզմներով գրիպի պատվաստանյութերի համար: Հետազոտության համար թույլ են տալիս հաստատել կլինիկական հետազոտությունների համար նախատեսված մշակվող պատվաստանյութի բաղադրության մեջ պարունակվող շտամի դեմ պաշտպանիչ արդյունավետությունը:

12. Պաշտպանողականության հետազոտությունները նույնպես անհրաժեշտ են անցկացնել այն դեպքերում, երբ մարդկանց շրջանում կիրառելիս կլինիկական համապատասխան տվյալները բացակայում են (օրինակ՝ համավարակային պատվաստանյութերը մշակելիս):

13. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի պաշտպանիչ հատկությունների հետազոտության համար առավել ադեկվատ մոդելը (պայմանով, որ գրիպի վիրուսի հետազոտվող շտամը լավ ռեպլիկացվում է եւ առաջացնում է ախտանշանային ինֆեկցիա) ժանտաքիսն է, քանի որ հիվանդության պաթոգենեզը, կլինիկական ախտանշանները՝ ներառյալ տենդը եւ իմունիտետի ձեւավորման մեխանիզմները նույնն են, ինչ մարդիկ ունեն: Մկների վրա գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի պաշտպանողականության գնահատումը նպատակահարմար չէ, քանի որ ժանտաքիսներն ունեն գրիպի վիրուսի վիրուլենտ շտամներով վարակման նկատմամբ առավել բարձր ընկալունակություն:

14. Պատվաստանյութերի պաշտպանիչ ակտիվության գնահատման ընթացքում կենդանիների վարակման համար օգտագործվող գրիպի վիրուսը պետք է համապատասխանի վայրի վիրուսի շտամին, որից ստացվել է պատվաստանյութի շտամը: Հետազոտություններում օգտագործում են գրիպի ինֆեկցիա չտարած կենդանիներին: Որոշ դեպքերում ժանտաքիսներին անհրաժեշտ է պրայմավորել գրիպի վիրուսի այլ շճատեսակի շտամներով (օրինակ՝ եթե դրանք «նաիվ են» գրիպի վիրուսի որոշակի շտամների մասով կամ թույլ իմունագենային շտամների օգտագործման դեպքում): Հետազոտության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է ներառել ժանտաքիսների ելակետային իմունային կարգավիճակի հիմնավորումը եւ դրա մասին տեղեկությունները:

15. Հետազոտության դիզայնը կարող է տարբերվել՝ պայմանավորված հետազոտվող պատվաստանյութի տեսակով: Պաշտպանողականության գնահատումն անհրաժեշտ է անցկացնել վարակման ինտրանազալ (ներքթային) եղանակով: Պատշաճորեն հիմնավորման դեպքում թույլատրելի է նաեւ վարակման ինտրատրախեալ եղանակը: Կենդանիների վարակման համար նախընտրելի է օգտագործել վիրուսի բարձր ինֆեկցիոն դեղաչափեր (~105 ԻԴ50 կամ լետալ դեղաչափ, եթե այն հայտնի է): Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի պաշտպանողականության հետազոտության հիմնական վերջնակատերն են՝

հիվանդության ոչ սպեցիֆիկ ախտանշանները, ինչպես օրինակ՝ մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացումը, քաշի փոփոխությունը, կենդանիների վարքագծի շեղումները, հիվանդության կլինիկական դրսեւորումները (օրինակ՝ փռշտոցը), լեյկոցիտների թվի ավելացումը, օրգանների մակրոսկոպիկ եւ հյուսվածքաբանական գնահատումը, ինչպես նաեւ լետալությունը.

ինֆեկցիոն մարկերները, ինչպես օրինակ՝ վիրուսի անջատելիությունը (տարբեր ժամանակներում ստացված նազալ ողողվածքների օգնությամբ), գրիպի վիրուսի ինֆեկցիոն ակտիվությունը, վիրուսի ռեպլիկացման կինետիկան (կենդանիներին անհրաժեշտ է սպանել տարբեր ժամանակներում, վերցնելով ինչպես վերին, այնպես էլ ստորին շնչուղիների կենսաբանական նյութի նմուշները):

16. Որպես կանոն՝ չի թույլատրվում նախատեսել լետալությունը ժանտաքիսների վրա հետազոտութուններում պատվաստանյութի պաշտպանողականության որպես միակ վերջնակետ՝ հաշվի առնելով 3R (փոխարինումը, բարելավումը եւ կրճատումը (replacement, refinement, reduction)) սկզբունքները, նման հետազոտությունները ոչ միշտ են նախատեսում կենդանիների սպանում:

17. Պատվաստանյութերի խաչաձեւ պաշտպանողականության գնահատումն անցկացնում են կենդանին հետերոլոգիական վիրուսով վարակման միջոցով (պատվաստանյութի շտամից տարբերվող վիրուսով): Նման գնահատումն անցկացնում են ադյուվանտով նախահամավարակային (զոոնոզ), համավարակային եւ սեզոնային պատվաստանյութերի համար՝ հաստատելու համար առավել լայն պաշտպանողականության հաստատումը:

Պասիվ իմունացումը

18. Կենդանիների պասիվ իմունացման հետազոտությունները թույլ են տալիս գնահատել իմունացված կենդանիներից հակագեն-սպեցիֆիկ շիճուկների կամ պատվաստված մարդկանցից շիճուկների պասիվ փոխանցումից հետո «նաիվ» (չիմունացված) կենդանիների շրջանում ինդուցված պաշտպանության մակարդակը: Ստացված արդյունքների հիման վրա արվում է եզրակացություն այն մասին, թե կարող է արդյոք պատվաստանյութով ինդուցված հումորալ իմունային պատասխանն ապահովել ինֆեկցիայից պաշտպանությունը: Նման հետազոտություններն առավել արդիական են չվերարտադրվող (non-replicating) համավարակային եւ զոոնոզ հիվանդությունների համար նախատեսված պատվաստանյութերը գնահատելիս, որտեղ նպատակն է հակագեն սպեցիֆիկ չեզոքացնող հակամարմինների պաշտպանական տիտրի որոշումը:

3.2. Դեղաբանական անվտանգության հետազոտությունները

19. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի դեղաբանական անվտանգության ընդհանուր հետազոտություններ, որպես կանոն, չեն պահանջվում: Միաժամանակ անհրաժեշտ է վերլուծել անցանկալի ազդեցությունը սիրտանոթային եւ շնչառական համակարգերի, ինչպես նաեւ կենտրոնական նյարդային համակարգի պարամետրերի վրա, հատկապես պատվաստանյութի բաղադրության մեջ ադյուվանտ ներառելիս կամ, եթե այդ օրգանները վայրի տեսակի վիրուսի պաթոգենեզի զարգացման համար թիրախներ են (կարեւոր է ԳԿՊ-ի մասով): Այդ պարամետրերն անհրաժեշտ է ներառել թունաբանական հետազոտությունների եւ իմունագենության հետազոտությունների դիզայնում:

3.3. Դեղակինետիկ հետազոտությունները

20. Շիճուկում հակագեների կոնցենտրացիայի որոշման նպատակով հետազոտություններ չեն պահանջվում: Հատուկ հետազոտություններն անցկացվում են հաշվի առնելով պատվաստանյութի տիպը, նոր կազմի կամ ադյուվանտների մասով, կամ էլ ներմուծման այլընտրանքային եղանակների դեպքում (օրինակ՝ ԳԿՊ-ի օգտագործման դեպքում ներարկման տեղում ռեակցիան, բաշխման եւ վիրուսաանջատման հետազոտությունները):

3.4. Թունաբանական հետազոտությունները

21. Թունաբանական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել նույն շտամը, ինչ կլինիկական պրակտիկայում կիրառման համար նախատեսված մշակվող պատվաստանյութը պարունակող պատվաստանյութի օգտագործմամբ:

22. Անվտանգության նախակլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս հակագենի եւ ներմուծվող ծավալի պարունակության մասով դեղաչափերի մակարդակները պետք է համարժեք լինեն մարդու կիրառման համար առաջարկվող դեղաչափին: Դրա հետ մեկտեղ՝ անհրաժեշտ է ներկայացնել փորձարարական կենդանիների մասով ընտրված դեղաչափի համարժեքության գիտական հիմնավորումը:

23. Նոր պատվաստանյութերի մասով, որոնց արտադրության գործընթացը նման է գրանցված պատվաստանյութերի արտադրության գործընթացին, նախակլինիկական թունաբանական հետազոտությունների կրկնակի անցկացում չի պահանջվում, այն դեպքում, երբ այդ հետազոտություններն անցկացվել են Պատշաճ լաբորատոր գործելակերպի կանոններին համապատասխան, արդյունքները ներկայացված են լրիվ ծավալով եւ ունեն բավարար գիտական հավաստիություն, ինչպես նաեւ ներկայացվել է մշակվող պատվաստանյութի վրա տվյալների արտարկման հնարավորության հիմնավորումը:

24. Միապատիկ ներմուծման դեպքում թունավորության ուսումնասիրումը նախընտրելի է անցկացնել կրկնակի (բազմապատիկ) ներմուծման դեպքում թունավորության ուսումնասիրության շրջանակներում:

Կրկնակի (բազմապատիկ) ներմուծման դեպքում թունավորության հետազոտությունները

25. Մշակվող պատվաստանյութի թունաբանական հետազոտություններն անցկացվում են կենդանիների (օրինակ՝ առնետների, ժանտաքիսների, ճագարների եւ այլն) մեկ ռելեվանտ տեսակի օգտագործմամբ: Հետազոտության դիզայնը պետք է առավելագույնս արտացոլի կլինիկական պայմաններում կիրառման ժամանակ պլանավորված՝ պատվաստանյութի դեղաչափերի քանակը եւ ներմուծման հաճախականությունը: Դոզավորման միջակայքերը կարող են կարճ լինել (օրինակ՝ 2-3 շաբաթական)՝ հաշվի առնելով գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված տարբեր տեսակների պատվաստանյութերով ինդուցվող իմունային պատասխանի կինետիկայում առանձնահատկությունները եւ տարբերությունները:

26. Կրկնակի (բազմակի) ներմուծման ժամանակ թունավորության ուսումնասիրության մասով հետազոտության շրջանակներում նախատեսվում է պատվաստանյութերի իմունատոքսիկ եւ ալերգիզացնող հատկությունների գնահատման համար անհրաժեշտ վերջնակետերի ներառումը:

27. Պատվաստանյութերի բաղադրության մեջ ադյուվանտների օգտագործման դեպքում պահանջվում է անցկացնել իմունաթունավորության եւ գերզգայունության ռեակցիաների գնահատում (սույն կանոնների 16-րդ գլխին համապատասխան):

Վերարտադրողական թունավորության հետազոտությունը

28. Ֆերտիլ (սաղմնա-ֆետալ, պրենատալ) պոստնատալ թունավորության ուսումնասիրությունը պետք է ներառի մեկ տեսակի կենդանու օգտագործմամբ առնվազն 1 հետազոտություն: Հետազոտության դիզայնը պետք է արտացոլի պատվաստանյութի կլինիկական կիրառման պլանավորվող սխեման: Պատվաստումն անհրաժեշտ է անցկացնել կենդանիների զուգավորումից եւ հեստացիայի ընթացքում:

Գենաթունավորությունը եւ քաղցկեղածնությունը

29. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի գենաթունավորության եւ քաղցկեղածնության հետազոտություններ, որպես կանոն, անցկացնել չի պահանջվում:

30. Առանձին ուշադրություն պետք է դարձվի ադյուվանտներին (սույն կանոնների 16-րդ գլխին համապատասխան) եւ պատվաստանյութի բաղադրության մեջ այլ բաղադրիչների:

Տեղային տանելիության հետազոտությունները

31. Տեղային տանելիության գնահատումն իրականացվում է միանվագ կամ կրկնակի (բազմակի) ներմուծման ժամանակ ընդհանուր թունավոր ազդեցության ուսումնասիրության հետազոտությունների շրջանակներում: Տեղային տանելիության գնահատման մասով առանձին հետազոտությունների անցկացման դեպքում դրանք անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան տեսակի կենդանիների վրա (ճագարների (եթե այլ բան հիմնավորված չէ)): Անհրաժեշտ է օգտագործել կլինիկական կիրառման համար նախատեսված պատվաստանյութի բաղադրություն:

3.5. Էկոլոգիական ռիսկերի գնահատումը

32. Ամինաթթուները, պեպտիդները, սպիտակուցները, ածխաջրերը եւ պատվաստանյութերի բաղադրության մեջ պարունակվող լիպիդների վրա չեն տարածվում էկոլոգիական ռիսկերի գնահատման անցկացմանը ներկայացվող պահանջները, քանի որ քիչ հավանական է, որ դրանք կհանգեցնեն շրջակա միջավայրի համար էական ռիսկի: Այդ առնչությամբ ինակտիվացված պատվաստանյութերի համար դրանց բաղադրիչների բնույթի հիման վրա էկոլոգիական ռիսկերի գնահատում չի պահանջվում:

3.6. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային առանձին պատվաստանյութերի լրացուցիչ նախակլինիկական հետազոտությունները

Ադյուվանտով պատվաստանյութերը

33. Ադյուվանտով պատվաստանյութի հետազոտություններն անցկացվում են՝ հաշվի առնելով սույն կանոնների 16-րդ գլխի պահանջները: Պետք է տրվի ադյուվանտով պատվաստանյութերի ազդեցության մեխանիզմի բացատրությունը: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել իմունային պատասխանի քանակական եւ որակական ասպեկտները: Ադյուվանտի ազդեցության մեխանիզմի մասին լրացուցիչ անհրաժեշտ տեղեկությունների ստացման նպատակով անհրաժեշտ է մշակել *in vitro* մոդելային համակարգեր:

34. Ադյուվանտների թունավորության ուսումնասիրության համար օգտագործվող մեթոդաբանությունը պետք է համապատասխանի պատվաստանյութի ուսումնասիրման մեթոդաբանությանը։ Ադյուվանտով պատվաստանյութերի անվտանգության նախակլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է անցկացնել տեղային տանելիության (ռեակտոգենության), մարմնի ջերմաստիճանի փոփոխության եւ իմունաթունավորության (օրինակ՝ գերզգայունության ինդուկցիայի եւ անաֆիլակտիկ ռեակցիայի) գնահատում:

35. Նախակլինիկական փուլում ադյուվանտով պատվաստանյութերի իմունագենության հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները ներառում են պատվաստանյութի հակագենի տարբեր դեղաչափերով ադյուվանտի տարբեր դեղաչափերի համակցության ազդեցության հետազոտության միջոցով ադյուվանտ/հակագեն օպտիմալ հարաբերակցության գնահատումը:

36. Կենդանիների վրա անցկացված հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալների արտարկման հարցը պահանջում է հատուկ ուսումնասիրում եւ պետք է լուծվի մեծ զգուշությամբ։ Հայտնի է, որ շիբերն ուժեղացնում են ինակտիվացված ճեղքված պատվաստանյութերի իմունագենությունը մկների, ժանտաքիսների եւ մակակների վրա, սակայն մարդու վրա տվյալ ազդեցությունը չի նկատվում:

37. Անհրաժեշտ է առանձին ուսումնասիրել նոր ադյուվանտների կամ ադյուվանտային համակարգերի անվտանգության պրոֆիլը, որոնք չունեն դրանց բժշկական կիրառման մասով տվյալներ՝ հատկապես հակագեների նոր տեսակների հետ համակցությամբ:

Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված սեզոնային պատվաստանյութերը (ԳԿՊ)

38. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված սեզոնային պատվաստանյութերի մասով անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետեւյալը՝

ա) առաջնային դեղադինամիկայի հետազոտությունը: ԳԿՊ-ի համակարգային իմունային պատասխանի եւ պաշտպանողականության (պաշտպանիչ հատկությունների) միջեւ կորելյացիայի մասին ապացուցողական տեղեկությունների բացակայությունը հաշվի առնելով՝ հումորալ իմունային պատասխանի գնահատումը գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված տվյալ տեսակի պատվաստանյութի արդյունավետության հաստատման չափանիշ չէ: Դրա հետ մեկտեղ՝ պաշտպանողականության հետազոտություններն այդ պատվաստանյութերի արդյունավետության հաստատման գիտականորեն հիմնավորված մեթոդ են, եւ դրանց անցկացումն անհրաժեշտ է: Պաշտպանողականության (պաշտպանիչ հատկությունների) հետազոտությունները պետք է հաստատեն, որ հետազոտվող պատվաստանյութը կարող է կանխել կամ էականորեն ճնշել վայրի տեսակի վիրուսի ռեպլիկացումը կենդանու թոքերի հյուսվածքներում եւ էականորեն նվազեցնել վիրուսի վերարտադրումը վերին շնչուղիներում:

Պատվաստանյութի պաշտպանողականությունը գնահատում են գրիպի վայրի (պաթոգեն) վիրուսով վարակումից հետո իմունացված կենդանիների քթի ողողվածքներում վիրուսի վերարտադրմամբ: Անհրաժեշտ է գնահատել պատվաստանյութի անջատվող վիրուսի՝ ինտակտ կենդանիներին հնարավոր փոխանցումը.

բ) դեղակինետիկ հետազոտությունները: Անհրաժեշտ է ներմուծման տեղում դեպոնացման եւ բաշխման հետազոտությունների, ինչպես նաեւ այնպիսի հետազոտությունների անցկացում, որոնք թույլ են տալիս բնութագրել ինտրանազալ սփրեյները:

Հետազոտութունները պետք է անցկացվեն հյուսվածքների եւ օրգանների անհրաժեշտ նմուշների օգտագործմամբ՝ ԳԿՊ-ի դեղակինետիկ պրոֆիլի, ռեվերսիայի առաջացման հնարավոր ռիսկերի բաշխման եւ գնահատման կինետիկայի տվյալների ամբողջության ստացման նպատակով:

Հետազոտություններում, որպես կանոն, բավարար է մեկ տեսակի կենդանու օգտագործումը, որի ընտրությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել համապատասխան ձեւով: Բաշխման հետազոտությունները ներառում են գրիպի վիրուսի պատվաստանյութի շտամի վիրուլենտության վերականգնման գնահատումը, պատվաստանյութի հակագեների կամ վիրուսի գենետիկ նյութի հայտնաբերումը: Անհրաժեշտ է բացառել պատվաստանյութի վիրուսի հնարավոր հեմատոգեն տարածումը.

գ) նեյրավիրուլենտությունը: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել պատվաստանյութի նոր շտամների հնարավոր նեյրովիրուլենտությունը եւ գնահատել այն մկների վրա փորձերում՝ որպես ստուգում օգտագործելով վիրուլենտային շտամը.

դ) թունաբանական հետազոտությունները: Գրիպի վիրուսի շտամի պաթոգեն հատկությունների հնարավոր ռեվերսիայի հետեւանքով վերարտադրողական թունավորության գնահատման համար (ֆետալ թունավորության եւ վերարտադրողական ֆունկցիայի վրա ազդեցությունը) առանձնակի ուշադրություն պետք է դարձվի կենդանիների (օրինակ՝ ժանտաքիսներ) համապատասխան մոդելի ընտրությանը: Օգտագործելով կենդանիների (օրինակ՝ ժանտաքիսների) համապատասխան մոդելներ՝ անհրաժեշտ է ուսումնասիրել գրիպի վիրուսի պատվաստանյութի շտամներից կամ պատրաստուկի բաղադրության մեջ պարունակվող օժանդակ նյութերից առաջացած անբարենպաստ ազդեցությունը քթի լորձաթաղանթի վրա.

ե) էկոլոգիական ռիսկերի գնահատումը: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել վայրի վիրուսի եւ պատվաստանյութի կենդանի վիրուսների շտամների միջեւ ռեասորտման ռիսկը, ինչպես նաեւ մարդկանց եւ կենդանիների շրջանում դրանց տարածման ռիսկը:

4. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի շտամային կազմում փոփոխությունների կատարման համար նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները

4.1. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութերը

39. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութերի շտամները թարմացնելիս նախակլինիկական հետազոտությունների տվյալները ներկայացնել, որպես կանոն, չի պահանջվում:

4.2. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված համաճարակային եւ նախահամաճարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերը

40. Մարդու մասնակցությամբ նախկինում անցկացված հետազոտությունների ընթացքում ստացված իմունագենության մասով տվյալների բացակայության դեպքում գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի շտամային կազմի փոփոխության կամ թարմացման հայտ ներկայացնելիս թույլատվում է ներկայացնել՝ կենդանիների վրա հետազոտությունների ընթացքում ստացված ինակտիվացված պատվաստանյութերի իմունագենության եւ պաշտպանողականության (պաշտպանիչ հատկությունների) հետազոտությունների արդդյունքները՝ սույն գլխի 8-18-րդ կետերին համապատասխան:

41. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերի համար, հաշվի առնելով համակարգային հումորալ իմունային պատասխանի եւ պաշտպանողականության միջեւ ապացուցված կորելյացիայի բացակայությունը, արդյունավետության գլխավոր չափանիշն է կենդանիների շրջանում պատվաստանյութի տվյալ տեսակի պաշտպանիչ հատկությունների հետազոտությունները:

5. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված տարբեր տեսակների սեզոնային պատվաստանյութերի գրանցման համար կլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները

5.1. Ադյուվանտ չպարունակող՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային ինակտիվացված պատվաստանյութերը

42. Ադյուվանտ չպարունակող գրիպի կանխարգելման համար նոր ինակտիվացված սեզոնային պատվաստանյութի գրանցման հայտը ներկայացնելիս, որի կազմը եւ արտադրության գործընթացը նման է անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) փորձաքննությանը նախկինում ենթարկված՝ գրանցված ինակտիվացված պատվաստանյութին, թույլատրվում է ներկայացնել սույն գլխի 43-րդ կետում նկարագրված անձանց առանձին խմբերում անվտանգության եւ իմունագենության համեմատական հետազոտությունների տվյալները:

43. Արդյունավետության առավել օբյեկտիվ գնահատոական ստանում են պատվաստանյութի կազմում որոշակի շտամի (շտամների) նկատմամբ սպեցիֆիկ հակամարմիններ չունեցող անձանց պատվաստման ժամանակ (պատվաստումից առաջ պահանջվում է իմունացման ենթակա անձանց շիճուկներում սպեցիֆիկ հակամարմինների առկայության մասով նախնական սքրինինգ): Նույնպես պահանջվում են համեմատման պատվաստանյութի (համեմատման պատրաստուկի) իմունագենության մասով տվյալներ:

44. Որպես համեմատման պատրաստուկ` օգտագործում են նույն տեսակի պատվաստանյութ, որը ներմուծվում է նույն եղանակով, ինչ հետազոտվող պատվաստանյութը (օրինակ՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված ենթամիավոր պատվաստանյութը համեմատվում է գրանցված ենթամիավոր պատվաստանյութի հետ, ճեղքված պատվաստանյութը համեմատվում է գրանցված ճեղքված պատվաստանյութի հետ):

45. Օպտիմալ է համարվում համեմատման պատրաստուկների օգտագործումը, որոնց մասով ստացվել են դրանց համաճարակաբանական արդյունավետությունը հիմնավորող տվյալներ (արդյունավետությունը կիրառման իրական պայմաններում):

46. Քանի որ գոյություն չունի պաշտպանության հաստատված իմունաբանական կորելյատ, ապա ենթախմբերի որոշակի պոպուլյացիաներում ոչ պակաս իմունային պատասխանի ցուցադրումը պետք է կերպափոխվի գրիպի ինֆեկցիայի դեմ առավելագույն համադրելի պաշտպանողականության: Ոչ պակաս արդյունավետության սահմանը պետք է հաշվի առնի հետազոտվող պոպուլյացիայում բնական եղանակով ձեռք բերված հակամարմինների մշակման մասին ցանկացած հասանելի տվյալ, ինչպես նաեւ համեմատման պատվաստանյութի իմունագենության մասին հասանելի տեղեկատվությունը:

Մեծահասակների, այդ թվում՝ տարեց մարդկանց շրջանում հետազոտությունները

47. Մեծահասակների եւ տարեց մարդկանց շրջանում գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի կիրառման համար անհրաժեշտ է հաստատումն այն բանի, որ ներմուծվող մշակված պատվաստանյութն օժտված է իմունագենությամբ, որն առնվազն համեմատելի է համեմատման պատրաստուկի իմունագենության հետ: Եթե հայտատուն պլանավորում է անցկացնել լայնամասշտաբ հետազոտություններ այն երկրներում, որտեղ համեմատման պատրաստուկը գրանցված չէ, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել հետազոտվող պոպուլյացիայի նկատմամբ տվյալների կիրառելիության եւ արտարկման հնարավորության հիմնավորումները: Հետազոտությունների պլանի քննարկումը եւ հաստատումն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ պարտադիր է։

Հետազոտություններ երեխաների շրջանում

48. Տվյալ տեսակի պատվաստանյութի՝ ամենակրտսեր տարիքային խմբերում պաշտպանիչ իմունային պատասխան եւ իմունաբանական հիշողություն ապահովելու ունակության մասին տվյալների բացակայության հետ կապված, մանկական պոպուլյացիայում հետազոտությունների կազմակերպման համար անհրաժեշտ է առաջնորդվել սույն գլխի 49-53-րդ կետերի պահանջներով: Նշված պահանջներից ցանկացած շեղում պետք է պատշաճորեն հիմնավորվի:

49. 6-ից 36 ամսական երեխաների շրջանում պատվաստանյութի կիրառում նախատեսող ցուցումների առկայության դեպքում անհրաժեշտ է հաստատել ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտությունում սեզոնային գրիպի մասով պատվաստանյութի կանխարգելիչ (պաշտպանիչ) արդյունավետությունը:

50. 3-ից 9 տարեկան երեխաների շրջանում պատվաստանյութի կիրառում նախատեսող ցուցումների առկայության դեպքում (առաջնային պատվաստվածների մասնաբաժինը մեծ հավանականությամբ տատանվելու է) անհրաժեշտ է հիմնավորել, որ իմունային պատասխանը ընտրված դեղաչափի եւ պատվաստման սխեմայի դեպքում կլինի առնվազն ոչ պակաս 6-ից 36 ամսական երեխաների շրջանում պատվաստանյութի կիրառման դեպքում իմունային պատասխանից, որոնց համար արդեն հաստատվել է կանխարգելիչ արդյունավետությունը: 3-ից 9 տարեկան երեխաների շրջանում կիրառելիս եւ 6-ից 36 ամսական երեխաների շրջանում կիրառելիս ադյուվանտ չպարունակող՝ գրիպի կանխարգելման համար սեզոնային պատվաստանյութի արդյունավետության համադրելիության հաստատման համար անհրաժեշտ է անցկացնել կանխարգելիչ արդյունավետության հետազոտության մեջ մասնակցած 6-ից 36 ամսական երեխաների շրջանում ստացված արյան շիճուկների (պատահական սկզբունքով ընտրված) եւ վերլուծության նույն մեթոդի կիրառմամբ նույն լաբորատորիայում 3-ից 9 տարեկան երեխաներից ստացված արյան շիճուկների ենթաբազմազանության համեմատական վերլուծություն: Այն դեպքերում, երբ անհնարին է սահմանել 6-ից 36 ամսական երեխաների շրջանում կիրառման դեպքում պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետությունը, հայտատուն՝ Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների 26-րդ կետին համապատասխան, իրավունք ունի պահանջելու խորհրդատվություն անդամ պետությունների լիազորված մարմիններից (փորձագիտական կազմակերպություններից)՝ կլինիկական տվյալների հնարավոր ծավալի համաձայնեցման նպատակով, որոնք անհրաժեշտ է ստանալ պատվաստանյութի գրանցման համար:

51. Որոշակի դեպքերում թույլատրվում է ներկայացնել իմունագենության մասով համեմատական տվյալներ (օրինակ՝ քառավալենտ պատվաստանյութի գրանցման հայտ ներկայացնելիս ներկայացվում են տվյալ տարիքային խմբում կիրառման համար գրանցված համանման եռավալենտ պատվաստանյութի համար ստացված տվյալները): Այդ տվյալներն ստանում են՝

ա) այդ տարիքային խմբում երկու տարբեր պատվաստանյութերով ինդուցված իմունային պատասխանի համեմատական վերլուծությանն ուղղված պրոսպեկտիվ ռանդոմիզացված հետազոտությունում.

բ) տարբեր հետազոտություններում ստացված արյան շիճուկների զուգահեռ փորձարկումների միջոցով:

52. Մինչեւ 9 տարեկան երեխաների մասնակցությամբ տվյալ տեսակի պատվաստանյութի կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են հետեւյալ հերթականությամբ.՝

սկզբում անցկացվում են 3-ից 9 տարեկան երեխաների շրջանում անվտանգության եւ իմունագենության հետազոտություններ.

ավագ տարիքային խմբի երեխաների շրջանում պատվաստանյութի անվտանգության հաստատումից հետո անցնում են 6-ից 36 ամսական երեխաների համար կլինիկական հետազոտություններին: 6-ից 36 ամսական երեխաների համար հետազոտությունները ներառում են անվտանգության, իմունագենության եւ կանխարգելիչ արդյունավետության գնահատում.

6-ից 36 ամսական երեխաների շրջանում կանխարգելիչ արդյունավետության հաստատումից հետո հնարավոր է կորելացնել 3-ից 9 տարեկան երեխաների խմբի վրա պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետությունը՝ ներկայացնելով 6-ից 36 ամսական եւ 3-ից 9 տարեկան երեխաներից ստացված արյան շիճուկների իմունագենության մասին համեմատական տվյալներ:

Նկարագրված սխեման կիրառելի է, եթե հետազոտությունները միաժամանակ ներառում են նշված տարիքային խմբերի երեխաներին: Եթե յուրաքանչյուր տարիքային խումբ ուսումնասիրվելու է առանձին, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել յուրաքանչյուր տարիքային խմբում կանխարգելիչ արդյունավետության գնահատման արդյունքները:

53. 9-ից 18 տարեկան երեխաների շրջանում պատվաստանյութի կիրառում նախատեսող ցուցումների դեպքում կանխարգելիչ արդյունավետության հաստատում չի պահանջվում: Գրանցման հայտ ներկայացնելիս 9-ից 18 տարեկան անձանց եւ մեծահասակների խմբերում մշակվող պատվաստանյութով ինդուցվող իմունային պատասխանի անմիջական համեմատական հետազոտությունների տվյալները կամ տվյալ տարիքային խմբում կիրառման համար ցուցված՝ ադյուվանտ չպարունակող՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված ինակտիվացված գրանցված սեզոնային պատվաստանյութի հետ համեմատման տվյալներն են ներկայացվում: Օրինակ՝ թույլատրելի է նոր քառավալենտ պատվաստանյութի համեմատումը գրանցված քառավալենտ պատվաստանյութի հետ: Որպես այլընտրանք՝ թույլատրվում է 9-ից 18 տարեկան երեխաների մասնակցությամբ հետազոտության դեպքում եւ տարբեր հետազոտություններում ստացված շիճուկների զուգահեռ փորձարկումների անցկացման պայմանով նույն պատվաստանյութով կամ համապատասխան գրանցված պատվաստանյութով այլ հետազոտություններում՝ մշակվող պատվաստանյութով ինդուցվող իմունային պատասխանի համեմատման արդյունքներ ներկայացնելը:

Իմունակոմպրոմետացված անձանց հետազոտությունները

54. Գրանցման հայտը ներկայացնելու պահին իմունակոմպրոմետացված անձանց շրջանում հատուկ հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ հայտատուն ենթադրում է իմունային որոշակի կարգավիճակով ենթապոպուլյացիաներում ներառել կիրառման ցուցումները:

55. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի իմունագենությունը պայմանավորված է լինելու իմունաանբավարար վիճակի տեսակով եւ ծանրությամբ: Իմունակոմպրոմետացված բուժառուների առանձին ենթախմբերում կամ ընտրված խմբում ստացված իմունագենության մասին տվյալները թույլ են տալիս դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում ներառել փաստացի ուսումնասիրված պոպուլյացիան հաշվի առնող ցուցումները: Փաստացի ուսումնասիրված պոպուլյացիայի սահմաններից դուրս տվյալների արտարկման (օրինակ՝ դոզավորման ռեժիմի) մասին հարցը որոշվելու է այդ տվյալների ամբողջական վերլուծությունից հետո:

56. Իմունակոմպրոմետացված երեխաների շրջանում պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետության գնահատման համար ռանդոմիզացված [պատահական բաշխման սկզբունքով] վերահսկվող կլինիկական հետազոտություններ չեն պահանջվում:

Պլացեբո խմբի ձեւավորումն այդ պոպուլյացիայում անընդունելի է, քանի որ դժվար է անցկացնել գիտականորեն հիմնավորված հետազոտություն, իսկ դրա արդյունքները բավականին դժվար է մեկնաբանել բուժառուների այդ խմբի համար տվյալների անխուսափելի հետերագենության հետ կապված: Այդ առնչությամբ իմունակոմպրոմետացված երեխաների շրջանում պատվաստանյութի կիրառման ցուցումները հիմնավորելու համար (սկսած նվազագույն տարիքից) անհրաժեշտ է կուտակել իմունաանբավարար վիճակի տարբեր տեսակներով եւ ծանրությամբ մանկաբուժական պոպուլյացիայից համեմատաբար ոչ մեծ ընտրանքների իմունագենության մասին տվյալներ: Իմունակոմպրոմետացված երեխաների շրջանում բարձր դեղաչափերի եւ (կամ) դոզավորման այլ ռեժիմների կիրառման անհրաժեշտությունը սահմանվում է իմունակոմպրոմետացված եւ տարիքով համադրելի առողջ երեխաների միջեւ ուղղակի եւ անուղղակի (այսինքն՝ տարբեր հետազոտություններ անցկացնելիս տվյալների վերլուծությունը) համեմատական հետազոտությունների անցկացման միջոցով:

Ուղեկցող հիվանդություններով տառապող հիվանդների շրջանում հետազոտությունները

57. Ուղեկցող հիվանդություններով տառապող բուժառուների շրջանում իմունագենության հետազոտությունների արդյունքները գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի գրանցման հայտը ներկայացնելու պահին չի պահանջվում: Որոշ ուղեկցող հիվանդություններ կարող են բարձրացնել գրիպի բարդությունների ռիսկը, սակայն միեւնույն ժամանակ չազդել իմունային պատասխանի եւ ինֆեկցիայից պաշտպանության վրա: Այդ տվյալներն ստանում են, ըստ տարիքային կատեգորիաների, հետազոտության մեջ ընդգրկված ենթախմբերի շրջանում հատուկ հետազոտությունների ընթացքում, որոնցում բացառման չափանիշները նվազագույն են: Իմունագենության մասին տվյալները չեն կանխատեսում այն անձանց շրջանում բարդությունների ռիսկի վրա ազդեցությունը, որոնց շրջանում, չնայած պատվաստման, կլինիկական դրսեւորումներով գրիպ է առաջացել: Այդ ռիսկը կարելի է գնահատել միայն հետգրանցումային շրջանում պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատման ժամանակ:

Հետազոտություններ հղիների շրջանում

58. Քանի որ ադյուվանտ չպարունակող ինակտիվացված սեզոնային պատվաստանյութերի մասով (ճեղքված (սփլիթ) եւ ենթամիավոր) հասանելի են իմունագենության, անվտանգության եւ արդյունավետության մասին տվյալներ, որոնք թույլ են տալիս կիրառել տվյալ պատվաստանյութերը հղիների շրջանում հղիության բոլոր եռամսյակներում:

59. Դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում հղիության ժամանակ նոր պատվաստանյութի կիրառման մասին կոնկրետ առաջարկությունների ներառումը պայմանավորված է տվյալ պատվաստանյութը բնութագրող մատչելի տվյալներով: Հայտատուն պետք է նույնպես ուսումնասիրի մոր պատվաստման դեպքում երեխաների շրջանում գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի արդյունավետությունը:

5.2. Ադյուվանտ պարունակող՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային ինակտիվացված պատվաստանյութերը

Մեծահասակների, այդ թվում՝ տարեց մարդկանց շրջանում հետազոտությունները

60. Մեծահասակների եւ (կամ) տարեց մարդկանց շրջանում կիրառման համար նախատեսված՝ ադյուվանտով գրիպի վիրուսի մակերեւութային հակագեների հիման վրա գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նոր պատվաստանյութի գրանցման հայտը ներկայացնելիս անհրաժեշտ է ներկայացնել ադյուվանտը պատվաստանյութի բաղադրության մեջ ներառելու գիտական հիմնավորում: Նման հիմնավորում է ադյուվանտ չպարունակող պատվաստանյութի, սակայն մնացածում համադրելի, գրանցված պատվաստանյութի հետ համեմատած՝ ըստ իմունագենության ցուցանիշի, ադյուվանտային պատվաստանյութի գերազանցության ցուցադրումը, որի մասով անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից կատարվել է համապատասխան փորձաքննություն: Նույնպես ներկայացվում է ադյուվանտի՝ հետազոտվող պատվաստանյութի բաղադրության մեջ ներառման հիմնավորումը՝ ելնելով ադյուվանտ չպարունակող պատվաստանյութի, սակայն մնացածում հակագեների ստանդարտ քանակություն պարունակող՝ համադրելի, գրանցված պատվաստանյութի հետ համեմատած, դրա կազմում հակագեների քանակության համապատասխան նվազման դեպքում, ըստ իմունագենության ցուցանիշի, ադյուվանտ պարունակող պատվաստանյութի ոչ պակաս արդյունավետությունը հաստատող տվյալներից:

61. Պատվաստանյութի բաղադրության մեջ ադյուվանտի ներառման առավելությունը շիճուկակոնվերսիայի հաճախականության, հակամարմինների տիտրերի (հակամարմինների միջին երկրաչափական տիտրերի կամ հակամարմինների տիտրերի աճերի պատիկության) կամ այլ իմունաբանական պարամետրերի բարձրացման մեջ է՝ ներառյալ իմունային պատասխանի ընդգրկումը եւ տեւողությունը:

62. Իմունակոմպրոմետացված անձանց կամ ուղեկցող հիվանդություններով տառապող անձանց շրջանում կիրառման հիմնավորման համար անհրաժեշտ տվյալների նկատմամբ կիրառելի են ադյուվանտ չպարունակող՝ ինակտիվացված պատվաստանյութերի համար բերված պահանջները:

Հետազոտություններ երեխաների շրջանում

63. Երեխաների շրջանում կիրառման համար նախատեսված պատվաստանյութի բաղադրության մեջ ադյուվանտի ներառումն անհրաժեշտ է հիմնավորել ադյուվանտ չպարունակող՝ համադրելի գրանցված պատվաստանյութի հետ համեմատած՝ իմունային պատասխանի բարձրացման ապացույցը ներկայացնելով: Նույնպես ներկայացվում են ադյուվանտ չպարունակող համադրելի գրանցված պատվաստանյութի հետ համեմատած հակագեների ցածր պարունակությամբ ադյուվանտ պարունակող եւ հակագեների ստանդարտ քանակություն պարունակող պատվաստանյութի ոչ պակաս իմունագենությունն ապացուցող տվյալները: Բացի այդ՝ ադյուվանտ չպարունակող ինակտիվացված պատվաստանյութերի նման, <36 ամսական երեխաների շրջանում ադյուվանտ պարունակող պատվաստանյութի կիրառումն անհրաժեշտ է հիմնավորել կլինիկական հետազոտություններում ստացված՝ ապացուցված կանխարգելիչ արդյունավետության արդյունքներով: Առավել բարձր տարիքի երեխաների շրջանում պատվաստման ընտրված սխեմայի դեպքում պատվաստանյութի իմունաբանական ակտիվությունն առնվազն չպետք է զիջի համանման տարիքի երեխաների շրջանում կիրառման համար նախատեսված գրանցված պատվաստանյութին, որի համար փորձնական հաստատված է արդյունավետությունը: Որպես այլընտրանք՝ որոշակի հանգամանքներում հայտատուն իրավունք ունի ներկայացնելու պատվաստանյութի գրանցման հայտ, որի համար ցուցադրված է ադյուվանտ պարունակող այլ պատվաստանյութի հետ համեմատած՝ պակաս իմունային պատասխան, որի մասով արդյունավետությունը հաստատված եւ փաստաթղթավորված է:

Հետազոտություններ հղիների շրջանում

64. Ադյուվանտ պարունակող որոշ սեզոնային պատվաստանյութերի համար անցկացվել են հղիների մասնակցությամբ վերահսկվող կլինիկական հետազոտություններ: Առկա են հղիության երկրորդ եւ երրորդ եռամսյակներում ադյուվանտ պարունակող միավալենտ համավարակային պատվաստանյութերի անվտանգության եւ համաճարակաբանական արդյունավետության մասին տվյալները:

65. Դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագիր կազմելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հղիների պատվաստման բոլոր առկա եւ կարեւոր տվյալները: Պայմանավորված նոր պատվաստանյութի եւ նոր ադյուվանտի բնութագրերով՝ առկա տվյալները կարող են հիմնավորել կամ հակադրել դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում հղիության ժամանակ պատվաստանյութի կիրառման հրահանգները:

5.3. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերը

66. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային կենդանի ատենուացված պատվաստանյութի համար իմունային պատասխանի պարամետրերի եւ պաշտպանողականության միջեւ կորելյացիայի մասին ապացուցողական տվյալների բացակայության հետ կապված՝ հայտատուն իրավունք ունի ներկայացնելու գրանցման հայտ որոշակի տարիքային խմբի համար կոնկրետ պոպուլյացիայում պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետության հաստատման հիման վրա:

67. Արդեն գրացված պատվաստանյութի դեղաձեւի կամ առաքման միջոցի փոփոխման դեպքում կարգավորող մարմինների հետ նախնական համաձայնությամբ թույլատրվում է պատվաստանյութերի իմունագենության համեմատական հետազոտությունների անցկացում:

5.4. Պատվաստանյութերի այլ տեսակներ (նոր պատվաստանյութեր)

68. Սեզոնային գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի նոր տեսակներ մշակելիս (օրինակ՝ ռեկոմբինանտային պատվաստանյութեր), որոնց համար բացակայում են համեմատման համապատասխան պատրաստուկները՝ գրանցված կամ, որոնց մասով անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից անցկացվել է փորձաքննություն, գրանցման հայտը ներկայացնելու համար պահանջվում է որոշակի տարիքի անձանց շրջանում կիրառման ժամանակ կոնկրետ պոպուլյացիաներում կլինիկական հետազոտություններում մշակվող պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետության հաստատումը:

69. Հայտատուները պետք է ստանան կլինիկական հետազոտությունների արձանագրության մշակման վաղ փուլերում անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից հետազոտության այլընտրանքային ռազմավարությունների հաստատումը (օրինակ՝ որոշակի տարիքային եւ պոպուլյացիոն ենթախմբերում արդյունավետության հնարավոր հաստատման համաձայնեցման համար՝ իմունագենության ստացված տվյալների հիման վրա մնացած խմբերի վրա հետագա արտարկմամբ):

6. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի շտամային կազմում փոփոխությունների կատարման համար կլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները

70. Գրիպի վիրուսների փոփոխականության հնարավորության եւ համաճարակային տեսանկյունից ակտիվ շտամների շրջանառության հետ կապված՝ ԱՀԿ-ն տարեկան երկու անգամ (փետրվարին հյուսիսային կիսագնդի համար եւ սեպտեմբերին հարավային կիսագնդի համար), թարմացնում է գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութի մասով առաջարկությունները (կիսագնդերից յուրաքանչյուրի համար):

71. Այդ առաջարկության հիման վրա գրանցված պատվաստանյութերում շտամային կազմի փոխարինումն իրականացվում է դրանց գրանցման դոսյեում փոփոխությունների կատարման միջոցով (Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 24 հավելվածին համապատասխան):

72. Կարելի է չներկայացնել կլինիկական հետազոտությունների տվյալներ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութերի շտամների փոփոխման կամ թարմացման դեպքում: Միաժամանակ անհրաժեշտ է ապահովել հետգրանցումային հսկումներն այդ պատվաստանյութի անվտանգության եւ համաճարակաբանական արդյունավետության մոնիթորինգի անցկացման միջոցով (Դեղազգոնության գործելակերպի կանոններին, սույն գլխի 130-144-րդ կետերին եւ 10-րդ բաժնին համապատասխան):

7. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված համավարակային պատվաստանյութերի գրանցման եւ դրանց շտամային կազմում փոփոխությունների կատարման համար նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները

73. Համավարակին նախապատրաստվելու նպատակով պատվաստանյութեր արտադրողները ներկայացնում են համավարակային պատվաստանյութի գրանցման հայտ (համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութ): Համավարակի պաշտոնական ճանաչման (ԱՀԿ-ի կողմից սահմանված կարգով համավարակային իրավիճակի հայտարարման կամ անդամ պետությունների համապատասխան լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից՝ գրիպի վիրուսի համավարակային շտամով առաջացած համավարակի հայտարարման) դեպքում հայտատուն իրավունք ունի ներկայացնելու շտամային կազմի փոփոխության հայտ՝ համավարակային պատվաստանյութում համավարակային պոտենցիալով շտամի ներառման նպատակով («համավարակային շտամի թարմացում»): Համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութի գրանցման հայտն անհրաժեշտ է հիմնավորել համապատասխան շտամների (շտամի) մասին տվյալներով (Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 24 հավելվածին համապատասխան):

7.1. Համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութի հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները՝ այն գրանցելու նպատակով

74. Համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութի գրանցման հայտը պետք է պարունակի համանման բնութագրերով, ինչ կիրառման համար պլանավորվող՝ գրիպի վիրուսի համավարակային շտամի դեմ պատվաստանյութի տվյալներ, այն է՝ պատրաստման միասնական տեխնոլոգիան, պատվաստանյութի բաղադրությունը (բացառությամբ շտամի (շտամների)), մասնավորապես՝ հակագենի, օժանդակ նյութերի, ադյուվանտի (անհրաժեշտության դեպքում) եւ այլնի պարունակությունը, ինչպես նաեւ պատվաստանյութի մասնագրով նախատեսված ցուցանիշները եւ որակի վերահսկման մեթոդները: Գրանցման դոսյեն պետք է պարունակի այն պատվաստանյութի անվտանգության եւ իմունագենության մասով տվյալներ, որը պարունակում է համավարակային պոտենցիալով, թույլ արտահայտված իմունածին հատկություններով շտամ, որի նկատմամբ մեծ թվով մարդիկ չունեն սպեցիֆիկ իմունիտետ (անամնեզում այդ գրիպով հիվանդացության բացակայության հետեւանքով. օրինակ՝ H5N1): Այդ ռազմավարությունը թույլ է տալիս որոշել դոզավորման ռեժիմը, որն ամենայն հավանականությամբ կլինի նման, եթե հերթական համավարակն առաջանա այդ շտամից: Այլ հնարավոր համավարակային շտամներ եւ սեզոնային շտամներ պարունակող նույն պատվաստանյութային կառուցվածքի անվտանգության եւ իմունագենության մասին տվյալները ներառվում են գրանցման դոսյեում որպես լրացուցիչ հաստատում (եթե այդ տվյալները կարեւոր են պատվաստանյութի գրանցման մասին որոշում կայացնելու համար):

Համավարակի պատրաստվածության   
ապաակտիվացված պատվաստանյութեր

75. Համավարակի պատրաստվածության ապաակտիվացված պատվաստանյութի գրանցման դիմումի ներկայացման համար անհրաժեշտ է ներկայացնել սույն գլխի 74-րդ կետում նկարագրված պահանջներին համապատասխան ստացված՝ անվտանգության եւ իմունագենության մասով տվյալները։

76. Համավարակի առաջացման դեպքում պատվաստանյութի արդյունավետության գնահատման համար պահանջվում է միեւնույն կոնստրուկցիայի (բաղադրության) պատվաստանյութի այնպիսի թույլ իմունագեն շտամներ պարունակող երկու եւ ավելի նմուշի հետազոտությունների անցկացում, որոնցով մարդկանց մեծամասնությունը չի վարակվել։ Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել գրանցված եւ անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական լաբորատորիաների) կողմից փորձաքննության ենթարկված պատվաստանյութի միեւնույն կամ նման (արտադրական գործընթացների առանձնահատկություններով պայմանավորված) կոնստրուկցիայի (բաղադրության) վերաբերյալ ավելի վաղ ստացված անվտանգության եւ արդյունավետության մասով բոլոր տվյալները։

77. Գրանցման դոսյեն պետք է պարունակի անվտանգության եւ իմունագենության վերաբերյալ տվյալներ՝ ստացված 18 տարին լրացած եւ բարձր տարիքի առողջ մեծահասակների, ներառյալ 60 տարեկանից սկսած եւ ավելի բարձր տարիքի անձանց շրջանում կիրառելու դեպքում։ Պայմանավորված ռիսկի աստիճանով (որքան հնարավոր է), անհրաժեշտ է ստանալ պատվաստանյութի՝ առողջ երեխաների շրջանում կիրառելու դեպքում անվտանգության եւ իմունագենության մասով տվյալները (երեխաների շրջանում կիրառելու դեպքում տվյալները թույլատրվում է ստանալ նաեւ օգտագործելով նախահամավարակային պատվաստանյութի կիրառման արդյունքները՝ եթե այն գրանցված է)։ Հղիների շրջանում ադյուվանտով մոնովալենտ համավարակային պատվաստանյութեր (օրինակ՝ HİN İv հակածինային բաղադրությամբ տրոհված եւ ենթամիավորային պատվաստանյութ) կիրառելու մասով հետազոտությունները հաստատում են իմունագենությունը եւ համաճարակաբանական արդյունավետությունն, ինչպես նաեւ անվտանգությունը, ինչը կարող է հիմք ծառայել հղիության բոլոր եռամսյակներում այդ պատվաստանյութերի կիրառման համար։ Այնուամենայնիվ, դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագիր ստեղծելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հղիների շրջանում կիրառության բոլոր հասանելի եւ նշանակալի տվյալները։

78. Համավարակի ընթացքում անհրաժեշտ է գնահատել պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետությունը՝ ռիսկերի կառավարման ներկայացված պլանին համապատասխան (սույն գլխի 10-րդ բաժնին համապատասխան)։ Համավարակի ժամանակ հետգրանցումային հետազոտությունները պետք է ներառեն անվտանգության եւ համաճարակաբանական աչդյունավետության մշտադիտարկում այն պոպուլյացիաներում, որոնք ընդգրկվել կամ չեն ընդգրկվել անվտանգության եւ իմունագենության հետազոտություններում՝ նախատեսված գրանցման դոսյեում։

Համավարակի պատրաստվածության կենդանի թուլացված (ատենուիրացված) պատվաստանյութեր

79. Հայտնի է, որ ԿԳՊ ներմուծմանը հումորալ համակարգային իմունային պատասխանի ցուցանիշները չեն կորելացնում պատվաստանյութի պաշտպանողության հետ։ Այնուամենայնիվ, համավարակային պոտենցիալով գրիպի վիրուսի շտամներ պարունակող ԿԳՊ դոզավորման ռեժիմներն ընտրելիս հնարավոր է հետազոտության անցկացումն այն անձանց շրջանում, որոնք նախկինում չեն ունեցել գրիպի վիրուսի ընտրված պատվաստանյութի շտամով վարակման դեպքեր, հետեւյալ սխեմայով՝ ԿԳՊ-ի մեկանգամյա դեղաչափի ներմուծում՝ միեւնույն շտամը պարունակող, ադյուվանտ չպարունակող ինակտիվ պատվաստանյութի դեղաչափի հետագա (որոշակի ժամկետ անցնելուց հետո) ներմուծմամբ։ Առաջին եւ երկրորդ դեղաչափին իմունային պատասխանի արդյունքները ներկայացնում են տեղեկատվություն՝ ԿԳՊ-ի միանգամյա դեղաչափի՝ տարբեր տարիքային խմբերը այն թույլ իմունածին շտամի դեմ տարբեր տարիքային խմբերին իմունիզացնելու ունակության մասին, որի նկատմամբ մեծամասնությունը, եթե ոչ բոլորը, չունեն սպեցիֆիկ իմունիտետ։ Հետազոտության նման դիզայնը ճանաչվում է հիմնավորված որպես ԿԳՊ-ի համավարակային պատվաստանյութի հնարավոր պաշտպանողության անուղղակի հաստատում՝ համավարակների միջեւ ընկած ժամանակահատվածում արդյունավետության մասին տվյալների բացակայության դեպքում, սակայն այն չպետք է գնահատվի որպես համավարակային պայմաններում ԿԳՊ-ի դոզավորման օրինակելի ռեժիմ։ Շտամների ընտրության նկատմամբ մոտեցումը համանման է ինակտիվ պատվաստանյութերի շտամների ընտրության նկատմամբ մոտեցմանը։

80. Համավարակների միջեւ ընկած ժամանակահատվածոմ կամ համավարակային տագնապի փուլում ԳԿՊ-ի կլինիկական հետազոտություններում մասնակցող անձինք պետք է գտնվեն կլինիկական մեկուսացման համապատասխան պայմաններում։ Համավարակների միջեւ ընկած ժամանակահատվածում երեխաների մասնակցությամբ նման հետազոտություններն արգելված են։

81. Համաճարակային առումով արդիական շտամներ պարունակող ԿԳՊ-ի մասով ստացված կանխարգելիչ եւ (կամ) համաճարակաբանական արդյունավետության մասին տվյալները կարելի է դիտարկել որպես լրացուցիչ տեղեկություններ համավարակային հնարավորությամբ շտամ պարունակող միեւնույն կոնստրուկցիայի (բաղադրության) վերաբերյալ։ Այդ պատվաստանյութերի հետգրանցումային հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները համանման են համավարակին պատրաստվածության ինակտիվացված պատվաստանյութերի համար հետգրանցումային հետազոտություններին ներկայացվող պահանջներին։

7.2. Համավարակին պատրաստվածության պատվաստանյութի հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները՝ դրա շտամների կազմում փոփոխություն կատարելու նպատակով

82. ԱՀԿ-ի կողմից համավարակի մասին պաշտոնական հայտարարությունից եւ անդամ պետությունների լիազորված մարմինների կողմից՝ գրիպի համավարակային տեսակով առաջացրած համաճարակ հայտարարելուց հետո, դիմումատուն իրավունք ունի գրանցման պետության լիազորված մարմին (փորձագիտական կազմակերպություն) ներկայացնել դիմում՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված համավարակային պատվաստանյութերի կազմում փոփոխություններ կատարելու մասին։

83. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված համավարակային պատվաստանյութերի գրանցման դոսյեն կազմվում է ոչ ամբողջական տվյալների հիման վրա եւ պարունակում է որակի մասին տվյալներ, համավարակային հնարավորությամբ շտամի ենթադրվող իմունագենության մասին վկայող կլինիկական հետազոտությունների առկա տվյալներ։ Եթե կլինիկական հետազոտությունների այդպիսի տվյալների ներկայացումը անհնարին է, ապա հետագայում, համավարակ հայտարարելուց հետո, դիմումատուն գրանցման պետության լիազորված մարմին (փորձագիտական կազմակերպություն) պետք է ներկայացնի կլինիկական հետազոտությունների բացակայող տվյալները, իսկ գրանցման դոսյեում ընդգրկի համապատասխան հիմնավորումը, ներկայացնի բացակայող տվյալների նկարագրությունը եւ երաշխավորի դրանց ներկայացումն ապագայում։ Միեւնույն ժամանակ անհրաժեշտ է ակտիվացնել պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատման պլանները, իսկ արդյունքները ներկայացնել դիմումատուի եւ գրանցման պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) հետ համաձայնեցված ժամկետում։

84. Համավարակային պատվաստանյութերի շտամների կազմում փոփոխություններ կատարելու անհրաժեշտության դեպքում, համավարակների միջեւ ընկած ժամանակաշրջաններում դիմումատուն իրավունք ունի դիմել անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ (փորձագիտական կազմակերպություններ)՝ տրամադրվող տվյալներին ներկայացվող պահանջների մասով խորհրդատվություն ստանալու համար։

7.3. Համավարակի պայմաններում գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի՝ արտակարգ ընթացակարգով գրանցման դեպքում հետազոտութուններ անցկացնելուն ներկայացվող պահանջները

85. ԱՀԿ-ի կողմից սահմանված կարգով համավարակային իրավիճակ հայտարարվելուց կամ անդամ պետությունների համապատասխան լիազորված մարմինների կողմից գրիպի վիրուսի համավարակային տեսակով պայմանավորված համաճարակ հայտարարվելուց հետո նոր համավարակային պատվաստանյութի գրանցումն իրականացվում է արտակարգ ընթացակարգի հիման վրա։ Եթե նախատեսվում է արտակարգ ընթացակարգ, անհրաժեշտ է հնարավորինս շուտ նախաձեռնել այդ ընթացակարգի քննարկումն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ։

86. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված ինակտիվացված եւ կենդանի թուլացված (ատենուիրացված) պատվաստանյութերի գրանցման նպատակով պահանջվող տվյալների ամբողջությունը լինելու է փոփոխական՝ պայմանավորված պատվաստանյութի տեսակով, եւ հաշվի է առնելու բոլոր հասանելի տվյալները՝ պատվաստանյութի արտադրության յուրաքանչյուր որոշակի տեխնոլոգիայի մասով։ Պատվաստանյութերի արտադրության նոր տեխնոլոգիա գրանցելու դեպքում, պատվաստանյութի գրանցման հնարավորությունը հիմնավորելու նպատակով, անհրաժեշտ է ներկայացնել մեծ քանակությամբ տվյալներ՝ լավ ուսումնասիրված կոնստրուկցիայով պատվաստանյութի համեմատ։

8. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային պատվաստանյութերի գրանցման եւ դրանց շտամների կազմում փոփոխությունների կատարման համար նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները

8.1. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները

87. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի գրանցման մասին դիմումը պետք է պարունակի տվյալներ՝ որոշակի պոպուլյացիայում նման պատվաստանյութի կիրառության վերաբերյալ։ Օրինակ, եթե A/Indonesia/05/2005 (H5N1) շտամ պարունակող նախահամավարակային պատվաստանյութը հետազոտվել է մեծահասակների շրջանում, ապա A/Indonesia/05/2005 (H5N1)-ով առաջացող գրիպի կանխարգելման համար կիրառման ցուցումներում պետք է նշված լինի «կիրառելի է միայն մեծահասակների շրջանում»։ Դիմումատուներն իրավունք ունեն ներկայացնել լրացուցիչ տվյալներ այլ զոոնոզ շտամներ պարունակող պատվաստանյութի արտադրության միեւնույն տեխնոլոգիայի առնչությամբ։

88. Նախահամավարակային պատվաստանյութերի գրանցման համար դիմում ներկայացնելու պահին կանխարգելիչ արդյունավետության մասով տվյալների ներկայացում չի պահանջվում։ Միեւնույն ժամանակ, գրիպի վիրուսի զոոնոզ շտամներով առաջացրած վարակի բռնկումների ժամանակ պատվաստանյութ կիրառելու դեպքում, անհրաժեշտ է կուտակել տեղեկություններ կիրառվող պատվաստանյութի արդյունավետության եւ անվտանգության վերաբերյալ։ Յուրաքանչյուր պատվաստված խմբի համար, անկախ հետազոտության սուբյեկտների սերտախմբից, անհրաժեշտ է անցկացնել իմունային պատասխանի գնահատում։

89. Պատվաստանյութի գրանցման մասին դիմումի մեջ պետք է ներառված լինեն տվյալներ՝ յուրաքանչյուր տարիքային խմբի եւ ռիսկերի խմբերի սերտախմբերում սպեցիֆիկ հակամարմինների եւ բուստերային դեղաչափերի ներմուծման նկատմամբ իմունային պատասխանի վերաբերյալ, որոնք նախատեսվում է արտացոլել կիրառման մասին ցուցումներում։ Գրանցման դոսյեում նման տվյալների բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել հետգրանցումային հետազոտություններ։

8.2. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները՝ դրա շտամների կազմում փոփոխություն կատարելու նպատակով

90. Վիրուսի դրեյֆ տարբերակների դեմ ցածր կրոս-ռեակտիվության (խաչաձեւ իմունագենության) եւ կրոս-պաշտպանողության (խաչաձեւ պաշտպանության) մասին վկայող տվյալներ ի հայտ գալու դեպքում, անհհրաժեշտ է կատարել փոփոխություններ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութի շտամների կազմում։ Պայմանավորված զոոնոզ ծագման գրիպի վիրուսի շտամի փոխարինման տեսակով, գրանցման դոսյեում փոփոխություններ կատարելու մասին պահանջները տարբերվելու են՝

գրանցված պատվաստանյութի զոոնոզ ծագման գրիպի վիրուսի շտամի՝ միեւնույն ենթատեսակի (շճատեսակի) այլ շտամով փոփոխելու (թարմացնելու) դեպքում (օրինակ՝ H5N1 ռեֆերենս շտամի փոխարինումը որոշակի կլայդի H5N1 շտամով)։ Այդ դեպքում, համապատասխան հիմնավորման առկայությամբ, գրանցման հավաստագրի տիրապետողն իրավունք ունի ներկայացնել դիմում՝ միայն արտադրության եւ որակի մասին տվյալներ պարունակող գրանցման դոսյեում նոր շտամի վերաբերյալ փոփոխություններ կատարելու մասին (Գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների թիվ 24 հավելվածին համապատասխան)։ Կրոս-ռեակտիվությունը գնահատելու համար անհրաժեշտ է իրականացնել նախկինում գրանցված պատվաստանյութ ստացած բուժառուների պատվաստում՝ փոփոխված շտամային կազմով պատվաստանյութով։ Սակայն նման փոփոխություններն իրականացվում են միայն զոոնոզ ծագման գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի շտամների կազմում փոփոխություններ կատարելու մասին դիմումն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ համաձայնեցնելուց հետո՝

գրանցված պատվաստանյութի զոոնոզ ծագման գրիպի շտամի՝ հեմագգլյուտինինով (НА) եւ նեյրամինիդազայով (NA) տարբերվող այլ ենթատեսակի (շճատեսակի) շտամով փոխելու (թարմացնելու) (օրինակ՝ սկզբնական H5N1 շտամը այլ, օրինակ՝ H7N7, շտամով փոփոխումը (թարմացումը)) դեպքում անհրաժեշտ է կատարել իմունագենության եւ անվտանգության գնահատում, ինչպես նաեւ անցկացնել խորհրդատվություններ անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ։

9. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի կլինիկական հետազոտությունների անցկացման կազմակերպչական, մեթոդական եւ գիտական ասպեկտները

91. Պահանջվում է կլինիկական հետազոտությունների ծրագրի համաձայնեցում անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ։

92. Կլինիկական տվյալների ծավալը, տվյալների մեկնաբանման համար օգտագործվող պարամետրերի քանակական որոշման մեթոդների ընտրությունը պետք է հիմնավորված լինեն։

9.1. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի իմունագենության գնահատման կլինիկական հետազոտությունների կազմակերպումը եւ անցկացումը

93. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի իմունագենության գնահատումը հիմնվում է երկու մեթոդների կիրառման վրա՝ հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի (ՀԳԱՌ), որով հայտնաբերվում են շիճուկային հակահեմագլյուտինացնող հակամարմիններ, եւ միակի ճառագայթաձեւ հեմոլիզի ռեակցիայի (ՃՀՌ)։ Այս մեթոդներից ոչ մեկը ստանդարտացված չէ։ Նշված է, որ տարբեր լաբորատորիաներում այդ մեթոդների օգտագործմամբ ստացվող արդյունքները բավականին փոփոխական են։ Կլինիկական հետազոտությունների ծրագրով պետք է նախատեսված լինի իմունագենության գնահատման անցկացումը՝ պատշաճ կերպով հավատարմագրված լաբորատորիաներում հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի եւ միակի ճառագայթաձեւ հեմոլիզի ռեակցիայի օգտագործմամբ։ Բոլոր փորձարկումներն անհրաժեշտ է անցկացնել մեկ կամ սահմանափակ թվով լաբորատորիաներում՝ անալիզի միեւնույն մեթոդիկայի օգտագործմամբ։ Շիճուկներն անհրաժեշտ է պահպանել երկարատեւ ժամանակ, որպեսզի հնարավոր լինի անցկացնել կրկնակի փորձարկումներ՝ փորձարկումների մեթոդների կատարելագործմանը զուգահեռ (օրինակ՝ դրանք կարող են ենթարկվել կրկնակի փորձարկումների վալիդացման գործընթացի շրջանակներում)։ Դիմումատուները պետք է օգտագործեն հսկողության վալիդացված մեթոդներ եւ սեփական, միասնականացված լաբորատոր արձանագրություններ եւ ստանդարտ ռեակտիվներ։ Անհրաժեշտ է օգտագործել պատվաստանյութերի հակածինների վերաբերյալ միջազգային ստանդարտներ՝ դրանց առկայության դեպքում։

94. Վիրուսների չեզոքացման ռեակցիան (ՉՌ) թույլ է տալիս քանակապես որոշել վիրուս չեզոքացնող հակամարմինները։ Մեթոդը հիմնված է պատվաստված մարդկանց տարբեր աստիճանի նոսրացումներով շիճուկի՝ վիրուսների ռեպլիկացիան արգելակելու ունակությունը՝ MDCK բջջային կուլտուրայում աճեցնելիս հայտնաբերելու վրա (միկրոպլանշետի ռեակցիայում օգտագործելու դեպքում՝ միկրոչեզոքացման ռեակցիա (ՉՌ))։ Վիրուս չեզոքացնող հակամարմինների տիտրը անհրաժեշտ է որոշել յուրաքանչյուր հետազոտության ժամանակ, առնվազն՝ հետազոտվող պոպուլյացիայի ներկայացուցչական ենթախմբում, սակայն նախընտրելի է անցկացնել հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր անձանց շիճուկների անալիզի անցկացումը։ Միեւնույն ժամանակ, հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի եւ միակի ճառագայթաձեւ հեմոլիզի ռեակցիայի (ՃՀՌ) նման, մեթոդը ստանդարտացված չէ, բացի այդ, ներկայումս առկա է միայն տվյալների սահմանափակ քանակ, որն իմունոլոգիական տվյալների գնահատման ժամանակ ոչ միշտ է թույլ տալիս կիրառել որոշակի մեթոդ։ Մեթոդի կրիտիկական պարամետրերը, որոնք ազդեցություն են թողնում արդյունքների վրա, հետեւյալն են՝

տվյալների հաշվառման ձեւը

ինկուբացման տեւողությունը

տրիպսինի օգտագործումը։

Արժանահավատ տեղեկություններ ստանալու համար պահանջվում է ընտրված մեթոդոլոգիայի ընտրության հիմնավորում եւ ստացվող արդյունքների վրա դրանց ազդեցության ուսումնասիրություն։ Շիճուկի նմուշի առաջին նոսրացումը չպետք է գերազանցի 1։10։ Կլինիկական հետազոտությունների ամբողջ ծրագրի ընթացքում անհրաժեշտ է օգտագործել միեւնույն անալիթիկ մեթոդոլոգիան եւ հետազոտություններն անցկացնել միեւնույն վկայագրված լաբորատորիայում։

95. Անհրաժեշտ է անցկացնել բջջային իմունիտետի գնահատում, առնվազն՝ ամբողջ տարիքային նպատակային ընդգրկույթի պատահական ընտրված ենթախմբերում։ Տարեցների շրջանում (օրինակ՝ 75 տարին լրացած եւ բարձր) բջջային իմունային պատասխանի գնահատումը հատկապես ինֆորմատիվ է կապված այն հանգամանքի հետ, որ հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի եւ միակի ճառագայթաձեւ հեմոլիզի ռեակցիայի ժամանակ որոշվող հակամարմիններով, որոնք գերազանցում են այդպիսի արժեքները երիտասարդ տարիքի հասուն անձանց շրջանում, կարող են չկանխատեսվել պատվաստանյութի պաշտպանող հատկանիշները։

96. Հետազոտություններում գնահատվում են Т-բջջային իմունային պատասխանի քանակական եւ որակական ցուցանիշները։ Օրինակ՝ անհրաժեշտ է անցկացնել հակածին-սպեցիֆիկ Т-բջիջների գնահատում (ինչպիսիք են Тh1, Th2, ռեգուլյատոր Т-բջիջները, հիշողության Т-բջիջները եւ համապատասխան ցիտօքսինները)։ Բացի այդ, CD4+- եւ CD8+-T - լիմֆոցիտների, ինչպես նաեւ հիշողության В-բջիջների ակտիվացման մանրամասն անալիզը թույլ կտա ավելի լավ բնութագրել պատվաստման ազդեցությունը հումորալ իմունային պատասխանի եւ պաշտպանող հատկանիշների վրա։

97. Թույլատրվում է նաեւ դիմումատուների կողմից հականեյրամինիդազային հակամարմինների (NA) գնահատման անցկացում, առնվազն՝ պատահական ընտված ենթախմբերում։ Իմունագենության գնահատման կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու դեպքում քանակական որոշման մեթոդը պետք է լինի վալիդացված եւ անցկացվի վկայագրված լաբորատորիաներում։

98. Դիմումատուները գնահատում են նաեւ հակամարմինների գոյացման կինետիկան՝ որպես առաջնային իմունիզացումից հետո վիճակի եւ իմունային պատասխանի ձեւավորման ցուցանիշ։ Նման տվյալները պետք է փաստաթղթավորվեն եւ ինֆորմատիվ են այն հետազոտություններում, որոնք անցկացվում են առաջնային իմուզացում չստացած անձանց պատվաստելու դեպքում։

99. Զոոնոզ ծագման վիրուսի շտամի պաթոգենության եւ հակահամաճարակային առանձնահատկությունների հետ կապված անհրաժեշտ է անցկացնել հակահամավարակային (զոոնոզ) եւ համավարակային պատվաստանյութերով պատվաստված անձանցից ստացված արյան շիճուկների գնահատում՝ հետեւյալ ցուցանիշների որոշման համար

կրոս-ռեակտիվություն՝ ընտրված պատվաստանյութի շտամի խաչաձեւ իմունային պատասխանը՝ գրիպի վիրուսի միեւնույն ենթատեսակի դրեյֆային տարբերակների (օրինակ՝ H5N1) նկատմամբ (հետազոտություններ in vitro),

կրոս-պրայմավորում՝ պատվաստանյութի շտամով առաջնային պատվաստումից հետո ոչ դրեյֆային, բայց դրան մոտիկ շտամի կրկնակի ներմուծման նկատմամբ եւ նախկինում չպատվաստված հսկիչ խմբի՝ դրեյֆային շտամի առաջին դեղաչափի նկատմամբ անամնեստիկ իմունային պատասխանի համեմատական տվյալները,

կրոս-պաշտպանողություն (վարակներից խաչաձեւ պաշտպանություն)՝ եթե ներկայացվում են տվյալներ կրոս-պաշտպանողության առկայության վերաբերյալ, դրանք պետք է հիմնված լինեն պատվաստված անձանցից ստացված շիճուկներում փոխադարձ իմունային պատասխանի դրսեւորման վրա, հաստատված լինեն նախակլինիկական տվյալներով։

100. Հաշվի առնելով անդադար շտամների դրեյֆը, դիմումատուները պետք է առաջնային գրանցումից հետո իրականացնեն պատվաստանյութերի հետագա հետազոտությունները՝ նշված պարամետրերի մասով։

101. Արձանագրությունները եւ հետազոտությունները պետք է պարունակեն պատվաստվածների իմունային պատասխանի գնահատման համար կիրառվող մեթոդոլոգիաների մանրամասն նկարագրությունն, ինչպես նաեւ նմուշներ վերցնելու ռեժիմի հիմնավորումը։ Եթե կլինիկական հետազոտությունների ծրագրի մշակման ընթացքում հարկ է լինում կատարել փոփոխություններ, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել համապատասխան հիմնավորում։

9.2. Անալիզ եւ իմունոլոգիական տվյալների ներկայացում

Տվյալների ներկայացում՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի բոլոր տեսակների համար

102. Պատվաստանյութի կազմի մեջ մտնող յուրաքանչյուր շտամի համար անհրաժեշտ է մանրամասն ներկայացնել գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի իմունագենության մասով տվյալները, որոնք ստացվել են հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի (եւ (կամ) միակի ճառագայթաձեւ հեմոլիզի ռեակցիայի) եւ վիրուսների չեզոքացման ռեակցիայի մեթոդների օգտագործմամբ՝ հետազոտության մասին յուրաքանչյուր հաշվետվությունը կազմելիս օգտագործելով ստանդարտ մոտեցում։ Յուրաքանչյուր անցկացված անալիզի արդյունքների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել առնվազն հետեւյալ տվյալները՝

հակամարմինների միջին երկրաչափական տիտրերը (95% վստահելի միջակայքով) եւ հակամարմինների տիտրերի աճի բազմապատիկությունը (հակամարմինների նախապատվաստումայի եւ հետպատվաստումային միջին երկրաբանական տիտրերի հարաբերակցությունը),

հակադարձ կումուլյատիվ բաշխման կորերը, որոնք պետք է ուղեկցվեն այն պատվաստված անձանց մասնաբաժնի (տոկոսներով) վերաբերյալ տվյալներով, որոնց տիտրերը գերազանցում են լոգարիթմական կորի վրա տիտրերի որոշակի մակարդակը (օրինակ՝ 1:10, 1:100 եւ 1:1000 գերազանցող տիտրերը),

շճակոնվերսիայի գործոնը եւ մակարդակը։ Շճակոնվերսիան թույլատրվում է որոշել տարբեր ձեւերով, այդ թվում՝ տիտրի աճի բազմապատիկությունը սկզբնական մակարդակի համեմատ եւ (կամ) հետազոտության այն սուբյեկտի շրջանում որոշվող տիտրի առաջացումը, որի հակամարմինները նախկինում չէին հայտնաբերվում կամ քանակապես չէին որոշվում,

հետազոտվող պոպուլյացիայի ենթախմբերի անալիզ այնպիսի գործոնների մասով, ինչպիսիք են տարիքը եւ նախկինում ունեցած իմունային կարգավիճակը,

վերապատվաստման նկատմամբ իմունոլոգիական պատասխանի տվյալները, եթե այն նախատեսված է եւ անրաժեշտ է՝ հիմնվելով մինչեւ լրացուցիչ դեղաչափի ներմուծումն ունեցած իմունոլոգիական կարգավիճակի վրա,

հակածին-սպեցիֆիկ Т-բջջային պատասխանի վերաբերյալ տվյալները, ներառյալ CD41 Т-բջիջները եւ СО+-ցիտոտոքսիկ Т-լիմֆոցիտները (ՑՏԼ) եւ համապատասխան ցիտոկինները՝ հաշվի առնելով դրանց սկզբնական մակարդակը։

Այն դեպքում, երբ որեւէ փորձարկման ժամանակ օգտագործվում է մի քանի շտամ, տվյալնեը պետք է ներկայացվեն յուրաքանչյուր շտամի համար առանձին։

Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված համավարակային եւ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի համար տվյալների ներկայացումը

103. Անհրաժեշտ է ներկայացնել պատվաստանյութի իմունագեն ակտիվության մասին ապացուցողական տվյալներ՝ օգտագործելով հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի եւ (կամ) միակի ճառագայթաձեւ հեմոլիզի ռեակցիայի, ինչպես նաեւ վիրուսների չեզոքացման ռեակցիայի մեթոդները։ Անհրաժեշտ է անցկացնել հակամարմինների բարձր տիտրով (արժեքները՝ 95 % վստահելի միջակայքի սահմաններում) պատվաստված անձանց մասնաբաժնի գնահատում, ինչպես նաեւ շճակոնվերսիայի գործոնը (հակամարմինների միջին երկրաչափական տիտրերի աճի բազմապատիկությունը) եւ մակարդակը։ Կորելյացիան նկարագրելու նպատակով անհրաժեշտ է համեմատել տարբեր մեթոդների միոջոցով ստացված տվյալները՝ (հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի եւ (կամ) միակի ճառագայթաձեւ հեմոլիզի ռեակցիայի, ինչպես նաեւ վիրուսների չեզոքացման ռեակցիայի)։

104. Անհրաժեշտ է ներկայացնել տվյալներ կրոս-ռեակտիվության եւ կրոս-պրայմավորման վերաբերյալ (ինչպես նկարագրված է սույն գլխի 99-րդ կետում)։

9.3. Իմունագենության հետազոտությունների տեսակները

Դեղաչափի ընտրության հետազոտությունները

105. Գրիպոզային պատվաստանյութի գրանցման դոսյեն պետք է պարունակի այնպիսի տվյալներ, որոնցով հիմնավորվում են ընտրված դեղաչափը, պատվաստման ռեժիմը եւ պատվաստանյութի բաղադրությունը տարբեր նպատակային խմբերի համար, որոնք պլանավորվում է ընդգրկել կիրառման ցուցումներում (բաշխումն ըստ տարիքի եւ առողջական վիճակի)։ Պահանջներից ցանկացած շեղումը պետք է հիմնավորված եւ համաձայնեցված լինի անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների հետ)։

106. Պատվաստանյութի բաղադրությունում ադյուվանտի ներառումը պետք է լինի հիմնավորված։ Հիմնավորման մեջ անհրաժեշտ է ներկայացնել ապացուցողական տեղեկություններ՝ ադյուվանտն ավելացնելիս իմունային պատասխանի բարձրացման մասին, որը կառաջացնի հակածինի հնարավոր նվազում եւ անվտանգության ընդունելի պրոֆիլ։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել ապացուցողական տեղեկություններ, որ հետազոտության համար ընտրված հակածին-ադյուվանտ քանակության հարաբերակցությունն օպտիմալ է հակածինի նկատմամբ իմունային պատասխանի զարգացման համար՝ ոչ ցանկալի երեւույթների նվազագույն ռեժիմով։

107. Անհրաժեշտ է անցկացնել երեխաների եւ տարեցների շրջանում կիրառման համար նախատեսված՝ ադյուվանտով պատվաստանյութերի դոզավորման ռեժիմների հետազոտություն։

108. Եթե դիմումատուն մշակում է առանց ադյուվանտի ինակտիվացված սեզոնային պատվաստանյութ՝ երեխաների շրջանում կիրառելու համար, մինչեւ արդյունավետության վերաբերյալ հետազոտություններ անցկացնելու մասին որոշում կայացնելն անհրաժեշտ է ստանալ տվյալներ իմունային պատասխանի մասին եւ անցկացնել համապատասխան հետազոտություններ դեղաչափի ընտրության մասով։ Երեխաների շրջանում դեղաչափի ընտրության մասով հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել եւ գնահատել այլ տարիքային խմբերի նման։ Առաջնային իմունիզացման սխեմաներն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել 6-ից 36 ամսական երեխաների տարիքային խմբում, որոնց դեպքում առավել հավանական է, որ չեն ունենա սպեցիֆիկ իմունիտետ գրիպի նկատմամբ։ Այն դեպքում, երբ < 36 ամսական երեխաների շրջանում կիրառելիս պատվաստանյութը թույլ իմունագեն է (այսինքն՝ բարձր տարիքի երեխաների կամ դեռահասների խմբի համեմատ ունի արտահայտված թույլ իմունային պատասխան), այդ տարիքային խմբում պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետության գնահատման անցկացումը կարող է լինել ոչ նպատակահարմար։ Եթե դեղաչափի ընտրության մասով հետազոտության արդյունքները վկայում են այն մասին, որ առանձին պատվաստանյութի կոնստրուկցիայի (բաղադրության) նկատմամբ իմունային պատասխանը տարբերվում է սեզոնային պատվաստանյութերի շտամներից մեկի համար կամ համավարակային կամ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութում ներառված առանձին շտամով, ապա կլինիկական մշակման ծրագիրը շարունակելուց առաջ այդպիսի արդյունքներն անհրաժեշտ է քննարկել անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ։

Իմունոլոգիական հիշողության եւ վերապատվաստման մասով հետազոտությունները

109. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութերի գրանցման պահի դրությամբ անհրաժեշտ է որոշել եւ անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ քննարկել բուստերային դեղաչափերի նկատմամբ իմունային պատասխանի գնահատման անհրաժեշտությունը։ Տվյալները նպատակահարմար է ստանալ մինչեւ գրանցման դիմում ներկայացնելը կամ գրանցումից հետո, հետեւյալ դեպքերում՝

սեզոնային պատվաստանյութերը պարունակում են ադյուվանտ։ Յուրաքանչյուր տարվա վերապատվաստման անհրաժեշտությունը գնահատելու համար ադյուվանտ պարունակող սեզոնային պատվաստանյութերի առնչությամբ անհրաժեշտ է ուսումնասիրել առաջնային պատվաստման նկատմամբ իմունային պատասխանի կայունությունը՝ պատվաստման գործընթացն ավարտելուց հետո մինչեւ 12 ամիս ժամկետում (այսինքն, մինչեւ հաջորդ սեզոնի պատվաստանյութի ներմուծումը)։ Եթե կան պոպուլյացիաներ, որոնց համար ամենամյա պատվաստում խորհուրդ չի տրվում, հակամարմինների կայունությունը թույլատրվում է ուսումնասիրել 12 ամսից ավելի։ Նման պոպուլյացիաներում դիմումատուները պետք է նախատեսեն պատվաստանյութի բուստերային ներմուծման համար հետազոտության մասնակիցների ենթախմբեր առաջնային իմունիզացումից մեկ եւ երկու տարի հետո՝ կրկնվող դեղաչափի պահանջի ազդեցությունը եւ դրա ներմուծման ժամկետներն ուսումնասիրելու նպատակով,

ինակտիվացված համավարակային եւ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութեր։ Համավարակային եւ նախահամավարակային (զոոնոզ) պատվաստանյութերի մասով իմունագենության մասին տվյալներն անհրաժեշտ է կոտակել առաջնային պատվաստումից հետո 6 ամսվա ընթացքում՝ իմունոլոգիական հիշողությունը եւ (կամ) վերապատվաստելու անհրաժեշտությունը գնահատելու նպատակով։

Պաշտպանության իմունոլոգիական կորելյատների գնահատման հետազոտությունները

110. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված ինակտիվացված պատվաստանյութերի արդյունավետությունը գնահատելիս հիմք են ընդունում այն ենթադրությունը, որ հեմագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայում շիճուկային հակահեմագլյուտինացնող հակամարմինների տիտրը, որը հավասար է 1:40, ապահովում է առողջ մեծահասակների վարակներից 50 - 70 % պաշտպանվածությունը։ Ընդ որում, ներկայումս ի հայտ են գալիս ավելի մեծ թվով տվյալներ, որոնք վկայում են այն մասին, որ պահանջվում են ավելի ապացուցողական տեղեկություններ՝ իմունոլոգիական ակտիվության եւ պաշտպանական արդյունավետության մասին, որոնք իրենց հերթին կարող են տատանվել՝ պայմանավորված պատվաստանյութի տեսակներով, հետազոտվող պոպուլյացիայով, տարիքային խմբով (օրինակ՝ երեխաները, տարեցները)։

111. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նոր պատվաստանյութերի կլինիկական հետազոտությունների մշակման ծրագրերի ընթացքում դիմումատուները պետք է ստանան այնպիսի տվյալներ, որոնցով հնարավոր է հայտնաբերել պաշտպանող հատկանիշների կորելյատները կլինիկապես մանիֆեստացվող գրիպից։ Արդյունավետության հետազոտությունների ընթացքում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել իմունային պատասխանի տարբեր պարամետրերը, ինչպես նաեւ անցկացնել իմունային պատասխանի պարամետրերի եւ վարակից պաշտպանության միջեւ կորելյացիայի ուսումնասիրության վերլուծություն։

9.4. Կանխարգելիչ (պաշտպանող) արդյունավետության հետազոտությունները

112. Սույն բաժնում դիտարկվում է գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի կանխարգելիչ (պաշտպանող) արդյունավետության կլինիկական հետազոտությունների դիզայնը, այն դեպքում, երբ նման հետազոտությունների անցկացումն անհրաժեշտ է եւ նպատակահարմար։

Հետազոտության դիզայնը եւ հսկողության ընտրությունը

113. Կլինիկական հետազոտությունները պետք է լինեն հեռանկարային, ռանդոմիզացված (պատահական ընտրանքի սկզբունքով), վերահսկվող, կրկնակի կույր։ Պատվաստանյութերի կլինիկական հետազոտությունները, որպես կանոն, անցկացվում են չպատվաստված խմբի համեմատ պատվաստման արդյունավետությունը հաստատելու նպատակով։ Պատվաստանյութի արդյունավետությունը գնահատելիս կլինիկական հետազոտության կրկնակի կույր մեթոդի անցկացումն ապահովելու համար նպատակահարմար է պլացեբոյի փոխարեն հնարավորինս օգտագործել ոչ գրիպոզային հսկիչ պատվաստանյութ (օրինակ՝ այլ հիվանդությունների կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերը)։ Բավարար հիմնավորման դեպքում որպես այլընտրանքային տարբերակ դիմումատուներն իրավունք ունեն անցկացնել ակտիվ հսկողությամբ հետազոտություն, որում հսկիչ պատվաստանյութ կլինի գրիպի դեմ գրանցված պատվաստանյութը։ Այդ դեպքում հետազոտության նպատակն է լինելու հետազոտվող պատվաստանյութի՝ գրանցված պատվաստանյութի նկատմամբ գերակայության հաստատումը (օրինակ՝ ադյուվանտ պարունակող պատվաստանյութի գերակայությունը ադյուվանտ չպարունակող պատվաստանյութի նկատմամբ)։ Հետազոտվող պատվաստանյութի բնութագրերով եւ ընտրված հսկողությամբ պայմանավորված, ինչպես նաեւ բավարար հիմնավորվածության դեպքում անհրաժեշտ է նախատեսել առաջնային վերջնական ցուցանիշի վերլուծություն՝ ելնելով ոչ պակաս արդյունավետության հաստատումից։ Ոչ պակաս արդյունավետության սահմանների ընտրությունը ենթակա է դիմումատուի կողմից համապատասխան հիմնավորման։

114. Ռանդոմիզացման դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել սիստեմատիկ սխալի հավանականությունը։ Յուրաքանչյուր հետզոտության ժամանակ հետազոտության սուբյեկտների քանակը պետք է բավարար լինի հետազոտությունների նպատակներին հասնելն ապահովելու համար։ Հետազոտության մեջ ընդգրկելու չափանիշները պետք է լինեն նվազագույնը։ Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետության պատշաճ գնահատումն ապահովելու նպատակով՝ հիմնական եւ հսկիչ խումբ ձեւավորելիս որպես ընտրանքի միավոր անհրաժեշտ է ընդունել միեւնույն պայմաններում գտնվող անձանց խումբը, օրինակ՝ ըստ տարիքային կատեգորիաների (երեխաներ, մեծահասակներ, տարեցներ) կամ այլ հատկանիշների (ուղեկցող հիվանդություններով բուժառուներ), քանի որ սպասվում է պատվաստանյութի նկատմամբ տարբեր իմունային պատասխան։

115. Երեխաների մասնակցությամբ հետազոտություններ անցկացնելիս ընտրանքի միավորը որոշելու համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել տարիքը եւ գրիպի վիրուսի նկատմամբ իմունոլոգիական կարգավիճակը, քանի որ հետազոտության սուբյեկտների մեծամասնությունը չեն ունենալու սպեցիֆիկ իմունիտետ գրիպի նկատմամբ։

116. Տարեցների խմբում հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է նախատեսել, որպեսզի հետազոտվող պոպուլյացիայում ընդգրկվեն ինչպես տանը բնակվող անձինք, որոնք ստանում են սոցիալական ծառայություններ տանը, այնպես էլ տարեցների տանը բնակվող անձինք։ Ներկայացուցչական ընտրանքում անհրաժեշտ է ընդգրկել 75 տարեկանից բարձր անձանց։

117. Պաշտպանողական արդյունավետության հետազոտությունների արձանագրություններով պետք է նախապես սահմանվեն իմունագենության ցուցանիշների գնահատման նպատակով նմուշառման օպտիմալ ժամկետները եւ ենթախմբերը, ինչպես նաեւ քննարկվեն օգտագործվող մեթոդները։ Եթե իմունոլոգիական հետազոտության պետք է ենթարկվեն պոպուլյացիայի ենթախմբի շիճուկները, ապա ընտրության գործընթացը պետք է ապահովի ընդհանուր հետազոտվող պոպուլյացիայի նմուշների ընդգրկուն ներկայացուցչականությունը։

Առաջնային եւ երկրորդային վերջնակետերը

118. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված հետազոտվող պատվաստանյութի արդյունավետությունը պարզելու համար՝ որպես առաջնային կետի հիմք պետք է ընդունվեն գրիպանման հիվանդությունների բոլոր դեպքերը (ԳՆՀ), որոնք հաստատվել են գրիպի ախտորոշման համար կիրառվող լաբորատոր մեթոդների օգտագործմամբ (պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի մեթոդ կամ կուլտուրալ մեթոդ (գրիպի վիրուսի անջատումը բջջային կուլտուրաներում եւ հավի սաղմերում))։ Այն դեպքում, երբ դիմումատուն որպես առաջնային փոփոխական պլանավորում է օգտագործել այլընտրանքային կամ լրացուցիչ ցուցանիշներ, ապա արդյունավետության հետազոտությունը սկսելուց առաջ դրանք պետք է համաձայնեցնել անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ։ Օրինակ՝ լաբորատոր հաստատված գրիպով տարեցների խմբում հետազոտություններ անցկացնելիս որպես առաջնային վերջնական կետ կարող է դիտարկվել բաղադրիչ վերջնական կետը, որը ներառում է գրիպ-ասոցացված թոքաբորբի դեպքերը, գրիպով պայմանավորված հոսպիտալացումը եւ մահացությունը։

119. Հետազոտություններ պլանավորելիս հիմք են ընդունում այն ենթադրությունը, որ գրանցված դեպքերի ճնշող մեծամասնությամբ հետազոտության մեջ գերակշռելու է մեկ շտամ կամ շճատեսակ (օրինակ՝ A/H1N1/ կամ A/H3N2/ կամ գրիպի վիրուսի В տեսակի որոշակի գիծը), նույնիսկ մի քանի սեզոնի ընթացքում հետազոտություններ անցկացնելիս։

120. Գրանցված դեպքերում փաստացի գերակշռող շտամով պայմանավորված, դիմումատուները քննարկման մեջ պետք է ընդգրկեն գրիպի վիրուսի այլ տեսակների նկատմամբ սպասվող արդյունավետությունը (օրինակ՝ A(HINI) շճատեսակի գրիպի վիրուսի նկատմամբ արդյունավետությունը հետազոտելիս դիմումատուն պետք է քննարկի տվյալների հնարավոր էքստրապոլյացիան A(H3N2)-ի նկատմամբ)։ Բացի այդ, անհրաժեշտ է անցկացնել սպեցիֆիկ շտամի նկատմամբ համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատմանն ուղղված հետգրանցումային հետազոտություններ։

121. Կրիտիկական երկրորդային վերջնակետ է պատվաստանյութի բաղադրության մեջ մտնող շտամների հետ հարաբերվող շտամներով առաջացրած գրիպի դեմ հետազոտվող պատվաստանյութի արդյունավետության գնահատումը։ Եթե արդյունավետության հետազոտություններն անցկացվում են այն սեզոնի ընթացքում, երբ առաջարկվող պատվաստանյութի շտամները չեն համապատասխանում գերակշռող շրջանառվող շտամներին, ապա դա կարող է ազդեցություն ունենալ պատվաստանյութի արդյունավետության վրա, որը հիմնված է առաջարկվող առաջնային վերջնակետի վրա։ Այդ դեպքում, գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի արդյունավետության որոշումն այն դեպքերի համար, որոնք առաջացել են լավ համապատասխանող շտամներով, նշանակալի կարեւոր կլինի պատվաստանյութի ընդհանուր հնարավոր օգուտը գնահատելիս, ընդ որում, տվյալ շտամներով առաջացած դեպքերի քանակը, արդյունավետությունը հետազոտելու ժամանակ, պետք է բավարար լինի նշված գնահատումն անցկացնելու համար։

122. Այլ երկրորդային վերջնակետերը պետք է ներառեն մահացության, հոսպիտալացման, գրիպանման ախտանիշների բոլոր դեպքերը, գրիպ-ասոցացված թոքաբորբի եւ երեխաների համար՝ միջին ականջաբորբի դեպքերը։ Եթե գնահատվում է երկրորդային օջախի ցուցանիշի իջեցումը տնային կամ դպրոցական պայմաններում, ապա տվյալները պետք է հիմնված լինեն գրիպի լաբորատոր հաստատված դեպքերի վրա։

123. Հետազոտությունների արձանագրություններում անհրաժեշտ է նախապես նկարագրել երկրորդային վերջնակետերի անալիզը՝ ուղղված գրիպի առաջացման հաճախականության գնահատմանը՝ հաշվի առնելով գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատրաստուկներով պատվաստումը, քանի որ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի արդյունավետության պատշաճ գնահատման եւ առաջնային իմունիզացման մասին հավաստի տվյալների ստացման համար, առաջին հերթին, անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետազոտության սուբյեկտների սկզբնական շճաբանական կարգավիճակը։

124. Դիմումատուն իրավունք ունի ուսումնասիրել կենսակերպին վերաբերող վերջնակետերը (աշխատանքի դուրս չգալը, առողջապահության ռեսուրսների օգտագործումը, ծախսումները), սակայն պատվաստանյութի արդյունավետությունը գնահատելիս այդ տվյալները հիմք չեն ծառայում ստացված կանխարգելիչ (պաշտպանող) արդյունավետության համար։

Հետազոտության տեւողությունը

125. Համաճարակների տեւողության անորոշության եւ որոշակի համաճարակային սեզոնում շրջանառվող համաճարակային եւ պատվաստանյութային շտամների համընկնելու հավանականության հետ կապված դժվար է նախապես որոշել մեկ կլինիկական հետազոտության շրջանակներում ընդգրկման ենթակա անհրաժեշտ սեզոնների քանակը։ Պատվաստանյութի արդյունավետության ավելի հուսալի գնահատման նպատակով, կլինիկական հետազոտություններով պահանջվում է հետազոտաության մեջ պատվաստման մի քանի սեզոնի ընդգրկումը։

126. Եթե հետազոտությունն անցկացվել է ամեն տարի վերապատվաստում պահանջող պոպուլյացիայում, ապա այդ հետազոտության արդյունքների գնահատումն անհրաժեշտ է ընդգրկել հետազոտության արձանագրության մեջ եւ վիճակագրական վերլուծության պլանում։ Եթե հետազոտությունն անցկացվում է պոպուլյացիայի ենթախմբում եւ այն երկրներում, որտեղ կոնկրետ այդ խմբի պատվաստում խորհուրդ չի տրվում, ապա երկրորդ սեզոնում պատվաստումից հետո ստացված տվյալները հնարավորինս ինֆորմատիվ են պաշտպանողության եւ կրոս-պրոտեկտիվության մասով։

127. Քանի որ մի քանի սեզոնի ընթացքում գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված ադյուվանտ պարունակող պատվաստանյութերի եւ կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերի մասով ներկայումս ստացվել են միայն սահմանափակ տվյալներ, հետագա սեզոններում վերապատվաստման անհրաժեշտության հարցն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում։

9.5. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի համաճարակաբանական արդյունավետության (իրական պայմաններում կիրառման արդյունավետության) հետազոտությունները

128. Ռիսկերի կառավարման պլանում անհրաժեշտ է ներառել համաճարակաբանական արդյունավետության հետգրանցումային հետազոտությունները՝ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված բոլոր սեզոնային եւ համավարակային պատվաստանյութերի, այդ թվում՝ ներկայումս գրանցված պատվաստանյութերի եւ նոր պատվաստանյութերի մասով։

129. Համաճարակաբանական արդյունավետության ապտշաճ գնահատման իրականացումը ոչ միշտ է հնարավոր, այդ իսկ պատճառով գրանցման հավաստագրի տիրապետողը պետք է ներկայացնի որոշակի համաճարակային սեզոնին տվյալների բացակայության կամ սահմանափակ լինելու հիմնավորումը։ Հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է ներկայացնել մի քանի սեզոնի ընթացքում առանձին պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատման մետա-անալիզի արդյունքները։ Հետգրանցումային հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել եւ իրականացնել նախապես որոշված աշխարհագրական տարածքներում՝ հատուկ մշակված ծրագրին համապատասխան։

130. Սույն գլխի 131-136-րդ կետերում ներկայացվում են գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութերի եւ համավարակային իրավիճակի պայմաններում համավարակային պատվաստանյութերի համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատման հետազոտությունների դիզայնի մասով ցուցումներ։

Հետազոտության պլանավորման սկզբունքները

131. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատման համար անհրաժեշտ է օգտագործել սեզոնային համաճարակների եւ համավարակների պայմաններում նախկինում օգտագործված հետազոտությունների արձանագրություններն, օրինակ՝ «պատահար-հսկողություն» հետազոտության կամ տվյալների պոպուլյացիոն բազաների (ռեգիստրների) վրա հիմնված պրոսպեկտիվ սերտախմբային (կոհորտային) հետազոտության արձանագրության, օրինակ՝ կլինիկական ելքերի վալիդացմամբ՝ հետազոտության սուբյեկտների ենթախմբում պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի օգնությամբ։ Այն դեպքում, երբ դա հնարավոր չէ կատարել, գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետությունը գնահատվում է ըստ պատվաստված անձանց հիվանդության լաբորատոր հաստատված դեպքերի՝ ընդհանուր պատվաստված պոպուլյացիային հարաբարեկարցության։ Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատման համար անհրաժեշտ է անցկացնել «դեպք-հսկողության» հետազոտությունները՝ լաբորատոր հաստատված գրիպի համեմատ։

Դեպքի ճանաչման վերջնակետերը եւ չափանիշները

132. Հետազոտության յուրաքանչյուր դիզայնում անհրաժեշտ է նախատեսել գրիպի լաբորատոր հաստատված դեպքերը։ Հետազոտության վերջնակետերի ընտրությունը պայմանավորված է հետազոտության դիզայնով։

133. «Դեպք-հսկողություն» դիզայնի կամ «դեպք-հսկողություն՝ բացասական արդյունքով» դիզայնի համար հետազոտությունների առաջնային վերջնակետ պետք լինի լաբորատոր հաստատված գրիպի դեպք։ Հետազոտության պայմանների (ընդհանուր պոպուլյացիա կամ ստացիոնար) հիման վրա երկրորդային վերջնակետերով կարող է հաշվի առնվել պատվաստանյութերի՝ թոքաբորբը եւ հոսպիտալացումը (գրիպով պայմանավորված կամ դրա հետ կապված շնչառակամ կամ սրտաբանական խախտումներ), կամ մահը կանխելու ունակությունը։

134. Սերտախմբային դիզայնի համար հնարավոր վերջնակետեր են՝

բժշկական օգնության ցուցաբերում պահանջող շնչառական վարակները,

բժշկական օգնության ցուցաբերում պահանջող գրիպանման հիվանդությունները,

մահացության բոլոր դեպքերը,

մահացությունը շնչառական վարակներից,

հոսպիտալացումը՝ թոքաբորբով եւ գրիպով պայմանավորված,

շնչառական հիվանդությունների հոսպիտալացման բոլոր դեպքերը,

հոսպիտալացմամբ շնչառական վարակների եւ (կամ) թոքաբորբի եւ գրիպի լաբորատոր հաստատված դեպքերը,

բուժառուի ընդունումը ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունք։

135. Ի լրումն պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատման, գրանցման հավաստագրի տիրապետողը համաճարակաբանական արդյունավետության միեւնույն հետազոտությունների շրջանակներում պետք է իրականացնի նմուշների անալիզ՝ հակածինների առկայության կամ նմուշներից վիրուսի տարանջատման մասով։

Անհրաժեշտ է գրանցել հետազոտության սուբյեկտների տարիքը, պատվաստման կարգավիճակը (այդ թվում՝ պատվաստման անամնեզը), պատվաստված անձանց հիվանդության ծանրությունը, աշխարհագրական շրջանը եւ սեզոնի կամ համավարակի ընթացքում գրիպանման հիվանդությունների սկսման շաբաթը։ Այս տվյալները կարեւոր են պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության տվյալներն ուսումնասիրելիս (օրինակ՝ համաճարակային սեզոնի կամ համավարակի ընթացքում պատվաստանյութի արդյունավետության հարաբերությունը՝ շրջանառվող շտամների նկատմամբ, պատվաստանյութի արդյունավետության`գրիպի վիրուսի դրեյֆային տարբերակների նկատմամբ)։

136. Գրիպի դեպքը ճանաչելու չափանիշ է գրիպի լաբորատոր հաստատումը հակադարձ տրանսկրիպցիայով ՊՇՌ մեթոդով (ՀՏ-ՊՇՌ) կամ բջիջների կուլտուրայի օգտագործմամբ՝ վկայագրված լաբորատորիաներում։

Նպատակային պոպուլյացիա

137. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետությունն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այն պոպուլյացիայում, որը նշված է այդ պատվաստանյութի կիրառման ցուցումներում։ Տվյալները թույլատրվում է ստանալ միայն այն երկրում, որտեղ պատվաստանյութը գրանված է։

138. Անհրաժեշտ է համադրել հետեւյալ տարիքային սերտախմբերի տվյալները՝

երեխաների, դեռահասների

65 տարեկանից ցածր տարիքի անձանց

65 ամսական եւ բարձր տարիքի անձանց.

75 տարեկանից բարձր տարիքի անձանց։

139. Անհրաժեշտ է գնահատել գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի համաճարակաբանական արդյունավետությունը ռիսկի խմբերում (քրոնիկ հիվանդություններով բուժառուներ, հղիներ)։ Տվյալների վերլուծության ժամանակ տարբեր խեղաթյուրող գործոնները վերահսկելու եւ արժանահավատ տեղեկատվություն ստանալու նպատակով անհրաժեշտ է նախատեսել բազմագործոնային մոտեցում։

140. Նորածինների՝ գրիպով հիվանդանալը կանխելու նպատակով, դիմումատուները պետք ստանան տվյալներ՝ մայրերին պատվաստելիս գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի համաճարակաբանական արդյունավետության մասին։

Հետազոտության սուբյեկտների ընտրությունը

141. Հետազոտության սուբյեկտների ընտրության հնարավոր սիստեմատիկ սխալի նվազեցման համար, անհրաժեշտ է տվյալների ակտիվ հավաքագրման հետազոտությունների (օրինակ՝ «դեպք-բացասական արդյունքով հսկողություն» հետազոտության) ժամանակ անձանց ընտրության նկատմամբ կիրառել ստանդարտացված մոտեցումներ։ Անհրաժեշտ է ամրագրել հետեւյալ տեղեկությունները՝

պատվաստման ամսաթիվը եւ ներմուծված պատվաստանյութի առեւտրային անվանումը

գրիպանման հիվանդությունների ախտանիշերի սկզբի մասին տվյալները

նմուշների հավաքագրման մասին տվյալները

հաստատման լաբորատոր մեթոդը

գրիպի՝ որպես էթիոլոգիական անջատված շտամների իսկությունը,

տվյալներ հնարավոր կարեւոր խեղաթյուրող գործոնների մասին, ինչպիսիք են գրիպի դեմ նախորդ պատվաստումը (մի քանի տարվա ընթացքում, եթե դա կիրառելի է), քրոնիկ հիվանդությունների առկայությունը եւ ծանրությունը, ծխելու անամնեզը, բժշկության օգնության համար դիմումը, նախորդ 12 ամիսների ընթացքում քրոնիկ հիվանդությունների հետ կապված ցանկացած հոսպիտալացումը

կլինիկական տեղեկությունները (օրինակ՝ հոսպիտալացումը գրիպի ծանր ընթացքի հետ կապված)։

142. Տվյալների պոպուլյացիոն բազաների օգտագործմամբ հետազոտություններում (օրինակ՝ կարճ հետազոտություններում) անհրաժեշտ է նախատեսել հնարավոր սիստեմատիկ սխալների բացահայտմանն ուղղված պլան (օրինակ՝ գոյություն ունեցող տվյալների բազաներում առկա տեղեկատու տեղեկությունների ներառում)։

Արդյունքների ներկայացում

143. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի համաճարակաբանական արդյունավետության հետազոտությունների արդյունքներն անհրաժեշտ է ներկայացնել տարեկան՝ դրանք ստանալուն պես։ Համաճարակաբանական արդյունավետության վերլուծությունը անհրաժեշտ է ներկայացնել ըստ գրիպի վիրուսի տեսակների եւ ենթատեսակերի (շճատեսակերի)։ Համաճարակաբանական արդյունավետության վերլուծության արդյունքներն անհրաժեշտ է ներկայացնել յուրաքանչյուր հետազոտվող պոպուլյացիայի համար։ Կապված այն հանգամանքի հետ, որ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության գնահատումը կարող է անցկացվել տարբեր ժամանակահատվածներում, թույլատրվում է իրական ռեժիմի ժամանակով ստացվող միջանկյալ արդյունքների ներկայացումը՝ մինչեւ սեզոնային համաճարակն ավարտվելուց հետո եզրափակիչ արդյունքների ստացնալը։

Արդյունքների մեկնաբանումը

144. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված գրանցված պատվաստանյութերի հետգրանցումային հետազոտությունների արդյունքները թույլ են տալիս ստանալ կարեւոր տեղեկություններ յուրաքանչյուր պատվաստանյութի, հատկապես, նոր պատվաստանյութերի արդյունավետության վերաբերյալ։ Չնայած պատվաստման կանխարգելման գնահատման մասով համաճարակաբանական վերահսկողություն անցկացնելիս սահմանափակումների, պահանջվում է համաճարակաբանական արդյունավետության վերաբերյալ տվյալների ամենամյա ներկայացում։ Գրիպի կանխարգելման համար պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության մասին հաշվետվությունը ներառում է մի քանի սեզոնների ընթացքում անցկացված հետազոտությունների արդյունքները։

145. Սպասվող արդյունքներից շեղումներ հայտնաբերելու դեպքում (օրինակ՝ արդյունավետության նվազումն առանձին պատվաստանյութի որակի ընկնելու կամ որակն ընկնելու կասկածի հետ կապված) պահանջվում է կարգավորիչ միջոցների կիրառում։

9.6. Անվտանգության գնահատմանն ուղղված հետազոտություններ

146. Լրացուցիչ ոչ ցանկալի լուրջ երեւույթների առաջացման հավանականությունն ուսումնասիրելու համար պատվաստվողի նկատմամբ իրականացվող հսկողության տեւողությունը պետք է կազմի պատվաստանյութը ներմուծելուծ (վերջին դեղաչափը ներմուծելուց) հետո 6 ամսից ոչ պակաս։

147. Ցանկացած տեսակի գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի անվտանգությանն ուղղված հետազոտություններում պետք է ներառվեն որպես կանոն առնվազն 3000 մարդ (պոպուլյացիաների ընդհանուր թիվը)։

148. Կլինիկական հետազոտության ծրագրի մշակման ընթացքում դիմումատուներն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ պետք է համաձայնեցնեն անվտանգությանն ուղղված հետազոտության մեջ ընդգրկվող սուբյեկտների թիվը, քանի որ պահանջները կարող են փոփոխվել՝ պայմանավորված պատվաստանյութի տեսակով եւ կոնստրուկցիայով (բաղադրությամբ)։

149. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նոր պատվաստանյութեր ուսումնասիրելիս հետազոտվող պոպուլյացիայի չափին եւ ոչ ցանկալի ռեակցիաների հաճախականությանը ներկայացվող պահանջները՝ մինչեւ գրանցման մասին դիմումի ներկայացումը, ներկայացված են աղյուսակում։

Աղյուսակ

Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նոր պատվաստանյութերի անվտանգությանն ուղղված հետազոտությունն իրականացնելիս հետազոտվող պոպուլյացիայի ահհրաժեշտ չափը՝ պայմանավորված դրանց հաճախականությամբ եւ նպատակային խմբով

| Թիվ | Նպատակային խումբը (կիրառման ցուցումները) | Ոչ ցանկալի ռեակցիաների հաճախականությունը | Նշված հաճախականության ոչ ցանկալի ռեակցիաներ հայտնաբերելու համար՝ անվտանգության վերաբեյալ տվյալների բազայի չափը |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. | 18-65 տարեկան մեծահասակները կամ 6 ամսականից մինչեւ 17 տարեկան երեխաները կամ 65 տարեկանից բարձր տարեցները | < 1 1000 պատվաստվածի հաշվով (եզակի ոչ ցանկալի ռեակցիաներ) | բավարար տվյալների բազա հետազոտության մոտավոր 3000 սուբյեկտներից՝ միակ կամ նշված տարիքային խմբերից մեկում,  թույլատրվում է, որ տվյալների ծավալն այլ տարիքային խմբերում փոքր լինի |
| 2. | 1-ին տողում նշվածներից ցանկացածին կից լրացուցիչ տարիքային խմբեր (օրինակ՝ մանուկներ, երեխաներ, դեռահասներ, տարեցներ) | < 1 100 պատվաստվածի հաշվով (ոչ հաճախ ոչ ցանկալի ռեակցիաներ) | բավարար տվյալների բազա հետազոտության մոտավոր 3000 սուբյեկտներից՝ յուրաքանչյուր լրացուցիչ տարիքային խմբից |
| 3. | Լրացուցիչ ռիսկի խմբեր՝ 1-ին եւ 2-րդ տողերում նշվածներից ցանկացածին կից (օրինակ՝ իմունոդեֆիցիտով անձինք, քրոնիկ հիվանդություններով անձինք) | < 1 100 պատվաստվածի հաշվով (ոչ հաճախ ոչ ցանկալի ռեակցիաներ) | բավարար տվյալների բազա հետազոտության մոտավոր 3000 սուբյեկտներից՝ ռիսկի յուրաքանչյուր լրացուցիչ տարիքային խմբից |

150. Յուրաքանչյուր ուսումնասիրվող տարիքային խմբում անհրաժեշտ է նախատեսել համապատասխան հավաստագրում։ Օրինակ, երեխաների խմբում հետազոտություններ անցկացնելիս, նպատակային պոպուլյացիայի ընդհանուր ընտրանքը պետք է կազմի, առնվազն, հետազոտության 3000 սուբյեկտ, ընդ որում, յուրաքանչյուր մանկական տարիքային խումբը (ծծկեր տարիքի երեխաներ եւ մանուկներ, 2-8-9-11 տարեկան երեխաներ, 12-14 եւ 15-17 տարեկան դեռահասներ) պետք է ընդգրկի հետազոտության առնվազն 300 սուբյեկտ՝ մանկական տարիքային խմբերում չնախատեսված ոչ ցանկալի ռեակցիաների բակայության պայմանով։ Եթե հետազոտության մեջ ընդգրկում են եւ՛ մեծահասակների, եւ՛ երեխաների, պոպուլյացիայի ընդհանուր չափը պետք է կազմի 3000 մեծահասակ պլյուս 300 հետազոտության սուբյեկտ յուրաքանչյուր մանկական տարիքային խմբից՝ մանուկներ, երեխաներ, դեռահասներ (ընդհանուր՝ շրջանում 900 երեխա)՝ մանկական տարիքային խմբերում չնախատեսված ոչ ցանկալի ռեակցիաների բակայության պայմանով։

151. Քանի որ ինակտիվացված առանց ադյուվանտի սեզոնային պատվաստավնութերի (տրոհված եւ ենթամիավորային) եւ մոնովալենտ ադյուվանտային համավարակային պատվաստանյութերի՝ հղիության ժամանակ կիրառման վերաբերյալ բավարար ծավալի տեղեկություններ են կուտակվել, որոնք բավարար են տվյալ պատվաստանյութերի՝ հղիության բոլոր փուլերում կիրառումը հիմնավորելու համար, մեծահասակների շրջանում գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութեր կիրառելիս անվտանգության մասով արժանահավատ տվյալները բավարար են տվյալ տեսակի պատվաստանյութերի օգտագործումը հղիության ժամանակ հիմնավորելու համար։ Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված այլ տեսակի պատվաստանյութերի համար կամ այլ տեսակի ադյուվանտներ օգտագործելիս անվտանգության մասով տվյալների ծավալը, որն անհրաժեշտ է ներկայացնել հղիության ժամանակ դրանց կիրառումը հիմնավորելու համար, անհրաժեշտ է համաձայնեցնել անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ նախագրանցումային խորհրդատվությունների շրջանակներում։

152. Այն դեպքում, երբ բացահայտվել են լուրջ ոչ ցանկալի ռեակցիաներ եւ կա մտավախություն, որ դրանք հնարավոր է առաջացել են պատվաստանյութով պայմանավորված, ապա կպահանջվեն անվտանգության մասով լրացուցիչ տվյալներ։

153. Անվտանգության մասին տվյալները, որոնք ստացվել են ադյուվանտները հակածիններից առանձին կիրառելիս, կարող են ծառայել որպես լրացուցիչ տվյալների աղբյուր։ Պահանջներից ցանկացած շեղումը պետք է հիմնավորված եւ համաձայնեցված լինի անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ՝ մինչեւ դիմումը ներկայացնելը։

154. ԿԳՊ կիրառելու դեպքում՝ ի լրումն սույն գլխի 148-153 կետերում նշված պահանջների, կլինիկական հետազոտությունների ծրագրի մշակման շրջանակներում անհրաժեշտ է ներկայացնել տվյալներ պատվաստված բուժառուներից պատվաստանյութի վիրուսի անջատման ինտենսիվության եւ տեւողության վերաբերյալ։ Հետազոտությունների արձանագրության մեջ պետք է նախատեսված լինեն պատվաստված անձանցից՝ կոնտակտային անձանց, հատկապես իմունոկոմպրոմացված անձանց, վիրուսի փոխանցման հնարավոր ռիսկի բացառման միջոցները։ Անվտանգությանն ուղղված հետազոտություններն ընդլայնելիս անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ԿԳՊ ազդեցությունը քրոնիկ, առաջին հերթին՝ շնչառական եւ սիրտա-անոթային համակարգերի հիվանդություններ ունեցող մարդկանց վրա։

10. Դեղազգոնության մասով հետգրանցումային պահանջներ

155. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված յուրաքանչյուր պատվաստանյութի համար գրանցման մասին դիմում ներկայացելիս անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլան՝ «Դեղազգոնության գործելակերպի կանոններում» նշված պահանջներին համապատասխան։

156. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի ռիսկերի կառավարման պլանում պետք է հաշվի առնվեն կլինիկական հետազոտություններում չուսումնասիրված հազվադեպ եւ շատ հազվադեպ հանդիպող ոչ ցանկալի ռեակցիաների առաջացման՝ հայտնաբերված եւ հնարավոր ռիսկերը, ինչպես նաեւ իմունակոմպրոմետացված անձանց եւ ուղեկցող հիվանդություններով բուժառուների խմբում ոչ ցանկալի ռեակզիաների զարգացման ռիսկը։

157. Ռիսկերի կառավարման պլանը եւ հետգրանցումային հետազոտությունների անցկացումը պետք է համաձայնեցվեն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ։

10.1. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի բոլոր տեսակները

158. Ռիսկերի կառավարման պլանով պետք է նախատեսված լինի, որ այն դեպքում, երբ պահանջվում է կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում չուսումնասիրված պոպուլյացիաներում (օրինակ՝ իմունակոմպրոմացված անձանց շրջանում) պատվաստանյութի կիրառման նկարագրությունը, հետգրանցումային փուլում պետք է ստանալ իմունագենության եւ (կամ) համաճարակաբանական արդյունավետության, ինչպես նաեւ տվյալ պոպուլյացիայի համար բուստերային դեղաչափի կիրառման անհրաժեշտության մասով համապատասխան տվյալները։

Տարեց մարդիկ եւ քրոնիկ հիվանդություններով անձինք պետք է կազմեն հետգրանցումային մշտադիտարկման նախագծվող ծրագրի հիմնական մասը։

10.2. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութերը

159. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված սեզոնային պատվաստանյութերի մասով ռիսկերի կառավարման պլանով պետք է նախատեսված լինի պատվաստանյութի անվտանգության վերաբերյալ տվյալների ընդլայնված հավաքագրումը։ Անհրաժեշտ է գնահատել նոր շտամների անվտանգությունը եւ ռեակտոգենությունը (պայմանավորված սեզոնային պատվաստանյութերի շտամային կազմի թարմացմամբ)՝ տարբեր տարիքային խմբերում, հատկապես փոքր երեխաների շրջանում կիրառելու դեպքում (կիրառման ցուցումների առկայության դեպքում) տեղային եւ սիստեմային ոչ ցանկալի ռեակցիաների տեսանկյունից։ Նման տվյալներն անհրաժեշտ է ստանալ մասսայական պատվաստման ամենամյա միջոցառումների սկզբից։ Արդյունքները պետք է ժամանակին ներկայացվեն անդամ պետությունների լիազորված մարմիններին։

10.3. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային պատվաստանյութերը

160. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային պատվաստանյութերի համար ռիսկերի կառավարման պլանով պետք է նախատեսված լինի հետեւյալը՝

ա) դիտական (օբսերվացիոն) հետազոտությունների անցկացում գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված նախահամավարակային պատվաստանյութերի համար՝ որոշակի անդամ պետությունում նպատակային պոպուլյացիայի իմունիզացման պետական ծրագրեր անցկացնելիս,

բ) համավարակային հնարավորությամբ գրիպի շրջանառվող շտամներով պատվաստված անձանց վարակվելու դեպքում (օրինակ՝ այն թռչնաբուծարաններում աշխատող անձանց, որտեղ գրանցվել են թռչնագրիպի բռնկման դեպքեր կամ գգրանցվել են հիվանդ կենդանիների հետ շփվելու հետեւանքով մարդու վարակման դեպքեր) անհրաժեշտ է իրականացնել տեղեկությունների հավաքագրում՝ պատվաստվածների շրջանում հիվանդության առաջացման բոլոր դեպքերի վերաբերյալ։ Լրացուցիչ տեղեկությունների հավաքագրումն անհրաժեշտ է իրականացնել այն պոպուլյացիաներում, որոնք չեն ուսումնասիրվել կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում․

գ) համավարակի պայմաններում կիրառվող պատվաստանյութի համաճարակաբանական արդյունավետության մշտադիտարկում։ Նման տվյալներն ինֆորմատիվ կլինեն ապագա նախահամավարակային պատվաստանյութերի ռազմավարությունները պլանավորելու համար։ Եթե տվյալները դառնում են հասանելի բավականին վաղ, մինչեւ համավարակի ճանաչումը, եւ վկայում են պատվաստանյութի պաշտպանող հատկությունների մասին, ապա դա թույլ կտա օգտագործել բոլոր հասանելի համավարակային պատվաստանյութերը՝ հիմնականում նախկինում չպատվաստված պոպուլյացիաների պատվաստման համար։

10.4. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված համավարակային պատվաստանյութերը

161. Համավարակային պատվաստանյութերի կիրառման դեպքում ռիսկերի կառավարման պլանով պետք է նախատեսված լինի հետեւյալը՝

ա) հղիների շրջանում համավարակային պատվաստանյութերի կիրառման համաճարակաբանական արդյունավետության եւ անվտանգության գնահատումը, քանի որ համավարակի պայմաններում նրանք են լինելու առաջին նպատակային պոպուլյացիան պատվաստման միջոցառումներ անցկացնելիս։ Հղի կանանց պատվաստումը կարող է լրացուցիչ պաշտպանել նորածիններին վարակից։ Արդյունավետության ու անվտանգության նկատմամբ պետք է իրականացվի հսկողություն, եւ նման հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել գրանցման ընթացակարգի ժամանակ․

բ) համավարակի ժամանակ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի կիրառման համաճարակաբանական արդյունավետության եւ անվտանգության, իմունագենության վերաբերյալ տվյալների հավաքագրումը պետք է իրականացվի դեղագործական ընկերությունների եւ առողջապահության համակարգի մարմինների համատեղ ջանքերով։ Ստացված տվյալների ժամանակին փոխանակումը եւ վերլուծությունը թույլ է տալիս արագ արձագանքել համավարակային պատվաստանյութի շտամների կազմում, համավարակի ընթացքում պատվաստման ռեժիմում եւ ծրագրում փոփոխություններ կատարելու անհրաժեշտությանը։

գ) ի լրումն վաղ հետպատվաստումային շրջանում տեղային եւ համակարգային ոչ ցանկալի ռեակցիաների հաճախականության գնահատմանը, անհրաժեշտ է նախատեսել սպեցիֆիկ երկարաժամկետ, ինչպես նաեւ հազվադեպ եւ շատ հազվադեպ ոչ ցանկալի ռեակցիաների առաջացման հնարավոր ռիսկերը (օրինակ՝ նարկոլեպսիայի կամ Գիյեն-Բառեի համախտանիշի ռիսկը)։ Համավարակային պատվաստանյութերի առնչությամբ անհրաժեշտ է ստանալ լայնածավալ տվյալներ՝ դաշտային պայմաններում կիրառման շրջանակներում․

դ) մինչեւ համավարակային շտամի փոփոխության վերաբերյալ դիմումի ներկայացումը, գրանցման հավաստագրի տիրապետողները պետք է անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ քննարկեն եւ համաձայնեցնեն համավարակի ժամանակաշրջանում անցկացման ենթակա՝ անվտանգության ընդլայնված մշտադիտարկման վերաբերյալ պլանները։

11. Դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագիրը եւ գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի մակնշումը

162. Գրիպի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերի առանձին տեսակների համար տիպային մակնշում եւ դեղապատրաստուկի տիպային ընդհանուր բնութագիր առկա չէ։ Դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագիրը եւ դեղապատրաստուկի մակնշումը դիմումատուն պետք է ձեւավորի հիմնվելով պատվաստանյութի յուրաքանչյուր տեսակի համար ստացված սեփական տվյալների վրա։

Գլուխ 30. Ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի մշակման մասով ցուցումներ (ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութ)

1. Ընդհանուր դրույթներ

1. 1980 թվականին Առողջապահության միջազգային կազմակերպության (ԱՀԿ) կողմից ընդունվել է բանաձեւ բնական ծաղիկ հիվանդությունն ամբողջությամբ վերացնելու մասին՝ բնական ծաղիկ հիվանդության վիրուսից տարբերվող, սակայն բնական ծաղիկ հիվանդության վիրուսի դեմ կրոս-պաշտպանողություն ապահովող՝ օրտոպոքսվիրուսների ընտանիքից վիրուսի հիման վրա պատվաստանյութ կիրառելու միջոցով։ Ներկայումս բնական ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութը՝ արտակարգ իրավիճակ ստեղծվելու դեպքի, ինչպես նաեւ ռիսկի խմբի անձանց պատվաստելու համար, արտադրվում է ծաղիկ հիվանդության գլոբալ վերացման ժամանակաշրջանում (այսինքն՝ մինչեւ 1980 թվականը) գոյություն ունեցող տեխնոլոգիայով եւ ոչ ամբողջությամբ է համապատասխանում կենսաբանական պատրաստուկների արտադրության եւ դրանց անվտանգության նկատմամբ հսկողության համար սահմանված պահանջների ծավալին։

2. Ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերը բաժանվում են երեք խմբի՝

ա) առաջին սերնդի պատվաստանյութեր՝ մինչեւ 1980 թվականն արտադրվող ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերի մեծամասնությունը՝ արտադրված կենդանի կենդանիների (հորթերի, ոչխարների, գոմեշների եւ ճագարների) օգտագործմամբ։ Ճագարները, մասնավորապես, օգտագործվել են ցանքսանյութի ստացման համար, իսկ պատվաստանյութի արտադրության համար օգտագործվող կենդանիների հիմնական տեսակները եղել են հորթերը եւ ոչխարները։ Կենդանի կենդանիների օգտագործմամբ արտադրության պահպանումն ունի իր առավելությունները, քանի որ նախկինում ապացուցվել է, որ ստացված պատվաստանյութն ունի բավարար արդյունավետություն, իսկ արտադրության բոլոր գործընթացները լավ փաստաթղթավորված են եւ կարող են ծավալվել կարճ ժամկետներում։ Սակայն նման պատվաստանյութերը ոչ միշտ են թույլ տալիս ապահովել արտադրության գործընթացին եւ ստացված արդյունքի՝ մանրէաբանական աղտոտման մասով մաքրությանը ներկայացվող պահանջների կատարումը

բ) երկրորդ սերնդի պատվաստանյութեր, որոնց դեպքում օգտագործվում են հյուսվածքների կուլտուրաների համակարգերը (ճագարի եւ խոշոր եղջերավոր անասունների երիկամները) կամ հավի սաղմերը։ Ծաղիկ հիվանդության վիրուսի հիմքով պատվաստանյութերը, որոնք պատրաստվել են հավի սաղմերի օգտագործմամբ, կիրառման փորձ ունեն Հարավային Ամերիկայի երկրներում, Իսրայելում։ Բջիջների կուլտուրաների օգտագործմամբ ծաղիկ հիվանդության պատվաստանյութերի արդյունաբերական արտադրության փորձը սահմանափակ է (Ճապոնիայում արտադրվել է պատվաստանյութ հավի սաղմային ֆիբրոբլաստերի (chick embryo fibroblasts, CEFs) օգտագործմամբ, որն ունեցել է բարենպաստ անվտանգության պրոֆիլ, սակայն դրա արդյունավետության վերաբերյալ տվյալները բավարար չափով չեն փաստաթղթավորվել)։ Դրանք պարունակում են ռեպլիկացվող վիրուս եւ ներմուծվում են օրգանիզմ մաշկի խոր ակոսման (սկարիֆիկացման) մեթոդով․

գ) երրորդ սերնդի պատվաստանյութեր, որոնք պարունակում են գենային ինժեներիայի եւ (կամ) գեների տեղափոխման տեխնոլոգիայի միջոցով արտադրված վիրուսներ։

3. Ներկայումս ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերի հիմնական տեսակն են երկրորդ սերնդի պատվաստանյութերը։ Հաշվի առնելով այն, որ ծաղիկ հիվանդության վիրուսը լայնորեն օգտագործվում է որպես վեկտոր՝ հակածինների էքսպրեսիայի համար (հատկապես մարդու իմունային անբավարարության վիրուսի (ՄԻԱՎ) հետ կապված հետազոտություններում), առկա է դրա ոչ մեծ սերիաների արտադրության նշանակալի փորձ, որոնք հարմար են ժամանակակից մեթոդիկաների՝ հիմնականում CEFs-ի, մարդու MRC-5 դիպլոիդ բջիջների եւ աֆրիկյան կանաչ կապիկի բջիջների շարքի, Vero-ի օգտագործմամբ կլինիկական կիրառման համար։ Սակայն, մինչդեռ իմունային պատասխանը տեղափոխվող գեների նկատմամբ մանրամասն ուսումնասիրվել է, ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի վիրուսի նկատմամբ պատասխանը փաստաթղթավորվել է ոչ այնքան մանրամասն, իսկ ծաղիկ հիվանդության դեմ՝ բջիջների կուլտուրայի վրա աճեցված պատվաստանյութերի արդյունավետության ուսումնասիրման փորձը բացակայում է կամ սահմանափակ է։ Մանրէաբանական մաքրության մասով որակի այն մակարդակը, որին տվյալ պատվաստանյութերի համար կարելի է հասնել, բավականին բարձր է կենդանիների օգտագործմամբ արտադրված պատվաստանյութերի համար նման մակարդակից։ Սակայն պատվաստանյութի անվտանգության եւ արդյունավետության իրական մակարդակը պայմանավորված է լինելու դրանում խառնուկների բացակայությամբ, այլ նաեւ վիրուսային ցանքսանյութի որակով։ Չնայած բարձր մանրէաբանական մաքրության, անհրաժեշտ է նշել, որ հյուսվածքային կուլտուրայի վրա աճեցրած պատվաստանյութերը կարող են կապված լինել այնպիսի լուրջ ոչ ցանկալի ռեակցիաների հետ, ինչպիսիք հայտնաբերվել են ծաղիկ հիվանդության վերացման ծրագրում լայնածավալ օգտագործվող՝ կենդանի ծագման պատվաստանյութերի դեպքում։

Պետք է նշել, որ արտադրությունը հյուսվածքների կուլտուրայի օգտագործմամբ ենթադրում է վիրուսային շտամի ադապտացումն օգտագործվող բջջային սուբստրատի նկատմամբ եւ պատվաստանյութի իմունագենության եւ անվտանգության նկատմամբ նմանատիպ ադապտացումից էֆեկտը ենթակա է ուսումնասիրման, իսկ արտադրված պատվաստանյութի հատկությունները սահմանվում են համապատասխան կենդանի մոդելի վրա։

2. Կիրառության ոլորտը

4. Բնական ծաղիկ հիվանդության վիրուսի՝ որպես կենսաբանական ահաբեկչության գործոնի, օգտագործման, ինչպես նաեւ օրտոպոքսիվիրուսների ընտանիքում կապիկների ծաղիկ հիվանդության վիուսի մուտացիաների առաջացման պոտենցիալ հնարավորության կապակցությամբ, սույն գլխում պարունակվում են ծաղիկ հիվանդության՝ մարդու համար պոտենցիալ պաթոգեն վիրուսներով առաջացող վարակների դեմ երկրորդ սերնդի պատվաստանյութերի մշակման վերաբերյալ ցուցումներ, որոնք վերաբերվում են հյուսվածքների կուլտուրայի կամ հավի սաղմերի օգտագործմամբ ստացված ծաղիկ հիվանդության պատվաստանյութի վիրուսի կիրառմամբ արտադրված՝ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերի արտադրության, նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակման ծրագրերի հետ։ Հյուսվածքների կուլտուրաների համակարգերը ներառում են բջիջների առաջնային կուլտուրաներ, դիպլոիդ կամ վերահյուսվող բջջային գծեր։

5. Սույն գլխում պարունակվում են անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից ծաղիկ հիվանդության դեմ՝ սույն գլխի 4-րդ կետում նկարագրված մեթոդիկաների կիրառմամբ արտադրված երկրորդ սերնդի պատվաստանյութերի անվտանգության եւ իմունագենության գնահատման անցկացման վերաբերյալ ցուցումներ։ Սույն գլխում ներկայացվում են ցուցումներ՝ դիմումատուի կողմից ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի համար գրանցման հավաստագիր ստանալու նպատակով անհրաժեշտ տվյալներ ներկայացնելու վերաբերյալ։

6. Սույն գլխի դրույթները չեն կիրառվում կենդանի կենդանիների օգտագործմամբ աճեցված ծաղիկ հիվանդության պատվաստանյութի վիրուսի հիմքով արտադրված՝ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերի (ծաղիկ հիվանդության դեմ առաջին սերնդի պատվաստանյութեր) համար։ Ծաղիկ հիվանդության դեմ առաջին սերնդի պատվաստանյութերին ներկայացվող պահանջների նկատմամբ արտադրողներն իրավունք ունեն կիրառելու Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության ցուցումները՝ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերի արտադրության եւ որակի հսկողության կազմակերպման վերաբերյալ։ Ծաղիկ հիվանդության դեմ երրորդ սերնդի պատվաստանյութերը նույնպես հանվել են սույն գլխի կիրառման ոլորտից, սակայն դրանցում ներկայացված դրույթները թույլատրվում է կիրառել այդպիսի պատվաստանյութերի արտադրության եւ գնահատման ժամանակ։

7. Ծաղիկ հիվանդության դեմ երկրորդ սերնդի պատվաստանյութերի արտադրության, որակի հսկողության եւ կլինիկական հետազոտությունների նկատմամբ կիրառվում են սույն կանոնների, Միության դեղագրքի (իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի) պահանջները, որոնք ներկայացվում են՝

բջջային սուբստրարտների օգտագործմանը, կողմնակի կենսաբանական ազդակների նկատմամբ հսկողությանը, պատվաստանյութի արտադրության մեջ հավերի երամների օգտագործմանը, ցլի շիճուկի օգտագործմանը։

3. Պատվաստանյութային շտամի ընտրությունը

3.1. Շտամի ստացման պատմությունը

8. Սույն գլխի պահանջների կատարման նպատակով, պատվաստանյութեր արտադրելիս թույլատրվում է ծաղիկ հիվանդության պատվաստանյութի վիրուսի հետեւյալ շտամների (տվյալ շտամների գենետիկ կապը միմյանց հետ մնում է չորսորմնասիրված) կիրառումը, որոնք օգտագործվել են ծաղիկ հիվանդության վերացման ժամանակաշրջանում՝

ա) Լիստերի ինստիտուտում մշակված Lister շտամի (հոմանիշը՝ «Elstree շտամ» կամ «Lister/Elstree», քանի որ նշված ինստիտուտը գտնվել է Մեծ Բրիտանիայի Էլստրի քաղաքում)։ Գլխավոր ցանքսանյութը ստացվել է Նիդեռլանդների առողջապահության ազգային ինստիտուտի կողմից՝ ԱՀԿ-ի հետ համագործակցությամբ, եւ մինչ օրս պահպավում է այնտեղ։ Այն պատրաստվել է հորթերի լիմֆայի վրա երկու պասսաժների միջոցով, 1961 թվականին ոչխարների լիմֆայի վրա ստացված օրիգինալ նյութից։ Գլխավոր ցանքսանյութն ուղարկվել է Փարիզի, Տոկիոյի, Ատլանտայի եւ Մոսկվայի կենտրոններ։ Նյութը տրամադրվել է նաեւ ամբողջ աշխարհով պատվաստանյութեր արտադրողներին, ընդ որում, նրանցից շատերն անկախ ստացել են ցանքսանյութը իրենց արտադրական կուլտուրայից։ Էրադիկացիոն միջոցառումների ժամանակ 59 պատվաստանյութեր արտադրողից օգտագործվել է 23․

բ) NYCBOH շտամի (New York City Board of Health (Նյու Յորք քաղաքի առողջապահության հարցերով խորհուրդ)), որն օգտագործվել է Հյուսիսային եւ Հարավային ամերիկայում, ինչպես նաեւ Արեւմտյան Աֆրիկայում։ Պատվաստանյութերի յոթ արտադրող օգտագործել են այս շտամը։ ԽՍՀՄ-ում օգտագործվող ЕМ-63 շտամը NYCBOH շտամի ածանցյալն էր եւ լայնորեն կիրառվում էր Հնդկաստանում ծաղիկ հիվանդության վերացմանն ուղղված միջոցառումների ժամանակ։

գ) ծաղիկ հիվանդության վիրուսի այլ շտամների՝

Paris շտամի, օգտագործվել է պատվաստանյութերի 7 արտադրողների կողմից չորս մայրցամաքներում,

Copenhagen, Bern եւ Temple of Heaven շտամների (վերջինս օգտագործվել է Չինաստանում, եւ, հնարավոր է, եղել է ավելի իմունագեն այլ շտամների համեմատ)։

9. Պատվաստանյութերի արտադրության ժամանակ չի թույլատրվում առանց համապատասխան հիմնավորման այնպիսի չռեպլիկացվող շտամների օգտագործումն, ինչպիսիք են՝

Ankara (MVA) մոդիֆիկացված վիրուսի շտամը՝ իրենից ներկայացնում է հավի սաղմնային ֆիբրոբլաստերի (CEFs) վրա բազմաթիվ պասսաժների միջոցով ստեղծված փորձարարական շտամ, ինչի արդյունքում համարվում է բարձր ատենուացված վիրուսային շտամ, որը մարդկանց բջիջների կուլտուրայում ընդունակ է սահմանափակ բազմացման։ Շտամը կիրառվել է Գերմանիայում՝ մի քանի հազար մարդու իմունիզացման նպատակով, որպես առջանային պատվաստում՝ ոչ ցանկալի երեւույթների նվազեցման համար։ Տվյալ շտամի համաճարակաբանական արդյունավետությունը հայտնի չէ։ ատենուացված շտամները թույլատրվում է ընդգրկել ուսումնասիրության եւ մշակման գործընթացում՝ իմունակոմպրոմետացված անձանց շրջանում կիրառության նպատակով։

այլ չռեպլիկացվող շտամները, օրինակ՝ NYVAC։

3.2. Շտամի հասանելիությունը

10. Արտադրողները պետք է գնահատեն շտամի հասանելիությունը՝ արտադրությունը մշտական հիմքով կազմակերպելու համար։

Lister շտամի գլխավոր ցանքսանյութը պահպանվում է Նիդեռլանդների Առողջապահության ազգային ինստիտուտում։ Ստացման համար հարցումն առաջին հերթին պետք է ուղարկվի ԱՀԿ։

NYCBOH շտամի ստացման համար հարցումներն իրականացվում են ԱՄՆ-ում Հիվանդությունների վերահսկողության եւ կանխարգելման կենտրոնում (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)։

Այլ շտամների հասանելիության եւ ստացման հնարավորության մասին տեղեկատվությունը պետք է ճշտվի արտադրողի կողմից ինքնուրույն։

3.3. Շտամի ընտրության վրա ազդող գործոնները

11. Տարբեր շտամների անվտանգության պրոֆիլները կարող են տատանվել, իսկ առկա համեմատական տվյալները խիստ սահմանափակ են։ Ավելի փաստաթղթավորված է պատվաստման հետ կապված՝ Lister եւ NYCBOH շտամների նկատմամբ, ծաղիկ հիվանդության վերացմանն ուղղված ծրագրի իրականացման ժամանակ օգտագործվող այլ շտամների համեմատ, կողմնակի ռեակցիաների վերաբերյալ տեղեկատվությունը։

12. Կապված այն հանգամանքի հետ, որ բջջային կուլտուրայի արտադրությունը եւ կլոնային սելեկցիան կարող են հանգեցնել վիրուսի բնութագրերի փոփոխությանը, շտամի ընտրության մասով հստակ ցուցումներ տալը դժվար է։ Այնուամենայնիվ այդ դեպքում հաշվի են առնվում հետեւյալ գործոնները՝

ծնողական շտամի անվտանգության պրոֆիլը եւ կենսաբանական բնութագրերը

ծնողական շտամի հիմքով պատրաստված պատվաստանյութի ենթադրյալ արդյունավետությունը (հիմնված օսպայի հաջող վերացման վրա), որը գնահատվում է ըստ հաջող պատվաստվածների մասնաբաժնի եւ դաշտային պայմաններում կիրառման

ծնողական շտամի պատմությունը

ընտրված շտամի աճման բնութագրերը բջջային սուբստրատում.

արտադրողի՝ ծաղիկ հիվանդության դեմ առաջին սերնդի պատվաստանյութի համար շտամի պատրաստման փորձ։

3.4. Ստանդարտ նմուշները

13. Միջազգային ստանդարտ նմուշը (արտադրված ոչխարի պաշինայի օգտագործմամբ), որը պատրաստված է Lister շտամի հիմքով, հասանելի է Մեծ Բրիտանիայի Կենսաբանական ստանդարտների եւ վերահսկողության ազգային ինստիտուտում (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC)։ Տվյալ միջազգային ստանդարտ նմուշը տրամադրվում է ոչ մեծ քանակով եւ նախատեսված է ձեռնարկության ստանդարտ նմուշների սպեցիֆիկ ակտիվության գնահատման համար։ Այդ նպատակների համար թույլատրվում է օգտագործել NIBSC նմուշներ, որոնք համարժեք են ծաղիկ հիվանդության դեմ շիճուկի ստանդարտ նմուշին։

14. Թույլատրվում է օգտագործել ըստ միջազգային ստանդարտ նմուշների տրամաչափարկված եւ անդամ պետությունների այլ հսկիչ լաբորատորիաների կողմից արտադրողի ստանդարտ նմուշների տրամաչափարկման նպատակով արտադրված հարմար ազգային ստանդարտ նմուշներ։ Հաշվի առնելով միջազգային ստանդարտ նմուշների պաշարների կրճատումը, հեռանկարում թույլատրվում է դրանք փոխարինել նոր լրամշակված ստանդարտ նմուշներով՝ դրանց պատշաճ վկայագրման դեպքում։ Ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի պոտենցիալ արտադրողը պարտավոր է տրամադրել տեղեկատվություն նոր ստանդարտ նմուշների հասանելիության մասին իր կողմից ուղարկված հարցումների վերաբերյալ։

4. Ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի որակին ներկայացվող պահանջները

4.1. Պատվաստանյութային շտամի ցանքսային կուլտուրաները

Պատվաստանյութային շտամի կուլտուրայի պատրաստումը

15. Պետք է օգտագործվի պատվաստանյութային շտամի ցանքսային կուլտուրայի համակարգ, որը ներառում է գլխավոր ցանքսային կուլտուրա եւ աշխատանքային ցանքսային կուլտուրա։ Տվյալ կուլտուրաների մշակումը եւ ստեղծումը, դրանց պահպանման պայամանները եւ պիտանիության ժամկետը պետք է մանրամասն նկարագրված լինեն։ Կուլտուրան պատրաստում են բջջային սուբստրատում ընտրված պատվաստանյութային շտամի պասսաժով, որն օգտագործվելու է պատվաստանյութի արտադրության ժամանակ, կամ in ovo, եթե պլանավորվում է պատվաստանյութի արտադրության տվյալ մեթոդը։ Համընդհանուր ընդունված է, որ վիրուսային շտամի շարունակական բազմակի պասսաժը հյուսվածքների կուլտուրայում կամ in ovo կարող է նվազեցնել դրա իմունագեն հատկությունները, ինչի հետ կապվածպասսաժների քանակը վիրուսի ծնողական շտամից գլխավոր եւ աշխատանքային ցանկքսային կուլտուրաներին պետք է լինի սահմանափակ եւ պատշաճ ձեւով հիմնավորված։ Պատվաստանյութի վերջնական սերիայի արտադրության ժամանակ աշխատանքային ցանքսային կուլտուրայից պատվաստանյութային վիրուսի պասսաժների քանակը չպետք է գերազանցի կլինիկական հետազոտությունների համար պատվաստանյութի արտադրության ժամանակ պասսաժների քանակներին, եթե այլ բան համապատասխան ձեւով հիմնավորված եւ հավանության արժանացած չէ անդամ պետության լիազորված մարմնի (փորձագիտական կազմակերպության) կողմից։ Պատվաստանյութերը պետք է արտադրվեն աշխատանքային ցանքսային կուլտուրայից՝ միջանկյալ պասսաժների նվազագույն քանակությամբ։

16. Ծնողական վիրուսի շտամից գլխավոր ցանքսային կուլտուրայի պատրաստումը կարող է ներառել կլոնավորում՝ վահանիկների գոյացման մեթոդիկայի օգնությամբ կամ կլոնային սելեկցիայի այլ ձեւերը։ Վահանիկների գոյացման մեթոդիկայի օգնությամբ կլոնավորումը կարող է լինել օգտակար հնարավոր կողմնակի վիրուսների հեռացման գործընթացում, որոնք առկա են պատվաստանյութում ծնողական շտամի հետ մեկտեղ, ինչպես նաեւ դարձնում է պատվաստումային շտամի պոպուլյացիան ավելի համասեռ։ Ընդ որում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ արդյունքում կարող է ընտրվել ատեսակիկ ենթապոպուլյացիա, ինչով պայմանավորված անհրաժեշտ կլինի նկարագրել գլխավոր ցանքսային կուլտուրայի բնութագրերը տարբեր համակարգերում, այդ թվում՝ in vivo պայմաններում։

Գլխավոր ցանքսային կուլտուրայի բնութագրերի սահմանումը

17. Անհրաժեշտ է ներկայացնել գլխավոր ցանքսային կուլտուրայի առավել լիարժեք նկարագիրը։ Տվյալ նկարագրության մեջ անհրաժեշտ է ընդգրկել ծնողական շտամի ամբողջական փաստաթղթավորված պատմությունը, բնութագրերի ամբողջական նկարագրությունը՝ ծնողական վիրուսի շտամի հետ համեմատությամբ, չնայած նրա, որ տվյալ նպատակի համար հասանելի է ծնողական շտամների միայն սահմանափակ քանակը։ Բնութագրերի սահմանումը պետք է ներառի հետեւյալ կետերը (ցանկացած կետի բացակայությունը պետք է հիմնավորված լինի)՝

հակածնային անալիզ՝ սպեցիֆիկ հակաշիճուկի եւ (կամ) մոնոկլոնալ հակամարմինների օգտագործմամբ

կենսաբանական հետազոտություններ՝ վարակայնության տիտրերի որոշում, կուլտիվացումը քորիալանտոիկ թաղանթի վրա՝ տեղային վիրուսային ախտահարումների առաջացմամբ, վիրուսային ելքն in vitro եւ աճային բնութագրերը in vivo համապատասխան կենդանի մոդելի վրա

գենետիկ անալիզներ, ինչպիսիք են՝ քարտեզավորում՝ տարբեր ռեստրիկցիոն ֆերմենտների եւ Սաուզերն-բլոտտինգի օգտագործմամբ, ՊՇՌ-անալիզ եւ սահմանափակ հետազոտություններ՝ սեկվենավորման մեթոդով

գենետիկ եւ ֆենոտեսակիկ բնութագրերի կայունությունը՝ արտադրության համար օգտագործվող սուբստրատում պասսաժից հետո

նեյրովիրուլենտության հետազոտություն (սույն գլխի 5-րդ բաժնին համապատասխան)

իմունագենության հետազոտություն (սույն գլխի 5-րդ բաժնին համապատասխան)։

Հետազոտությունների քանակը պայմանավորված է օրիգինալ շտամի նախորդող պատմությամբ, դրա պատրաստման ժամանակ օգտագործվող բջիջների պատմությամբ, կոլոնալ սելեկցիայի կիրառությամբ եւ ցանքսային կուլտուրայի պատրաստման ժամանակ օգտագործված բոլոր ռեագենտների բնույթով։

Անհրաժեշտ է որոշել գլխավոր եւ աշխատանքային ցանքսային կուլտուրայի վիրուսային տիտրերն, ինչպես նաեւ անցկացնել աշխատանքային կուլտուրայի վիրուսային տիտրի մշտադիտարկում՝ պատվաստանյութային արտադրանքի համասեռության ապահովման նպատակով պահպանման ժամանակ։

Կողմնակի ազդակների առկայության մասով հետազոտություն

18. Կողմնակի կենսաբանական ազդակների առկայության մասով հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել բջջային կուլտուրաների արտադրության ժամանակ օգոտագործված բջջային սուբստրատների եւ ծնողական վիրուսային շտամի պասսաժների պատմությունը։ Պատմականորեն, XIX դարում, բիրուսի բազմացման համար օգտագործվել են ոչխարներ, այծեր, հորթեր, գոմեշներ, ճագարներ եւ մարդիկ։ Սակայն դժվար թե հնարավոր լինի պարզել վիրուսային շտամի պասսաժների ամբողջական պատմությունը, այդ իսկ պատճառով պահպանվում է հավանականությունը, որ ցանկացած շտամի վերացանքս կարող էր կատարվել մեկից ավելի տեսակի սահմաններում։ Օրինակ՝ Lister շտամի ԱՀԿ ցանքսանյութը ստացվել է հորթերի լիֆայի վրա, որը սկզբից ստացվել է ոչխարների լիմֆայի վրա։

19. Կենդանի վիրուսային պատվաստանյութի շտամի՝ կողմանկի վիրուսների առկայության մասով հետազոտության հիմնական մեթոդներն են in vitro եւ in vivo հետազոտությունները՝ պատվաստանյութային վիրուսի նախնական չեզոքացմամբ։ Հավի սաղմերի, առաջնային տրիպսինացված բջիջների օգտագործմամբ ստացված բջջային կուլտուրայում վիրուսային հավաքածուի փորձարկումներն անհրաժեշտ է անցկացնել երեք տեսակի բջիջների վրա՝

հոմոլոգիական՝ պատրաստված արտադրական սուբստրատի այլ խմբաքանակից (օրինակ՝ ֆիբրոբլաստները հավի կամ լորի սաղմերից)․

մարդու կամ կապիկի բջիջների վրա (օրինակ՝ մարդու դիպլոիդ բջջային կուլտուրաներ Լ-68 կամ MRC-5, կամ Vero բջիջներ)․

առավել զգայուն բջիջների վրա՝ օգտագործվող սուբստրատի վիրուսները-հնարավոր կոնտամինանտները հայտնաբերելու համար (օրինակ՝ հավերի սաղմերի երիկամները)։

Եթե վիրուսն աճեցվել է կապիկների կամ մարդու բջիջների վրա բջիջների բանկերի համակարգում, ապա չեզոքացված վիրուսային հավաքածուն փորձարկում են այդ բջիջների առանձին կուլտուրայի վրա։ Ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի վիրուսը շատ դժվար է չեզոքացնել մինչեւ այն աստիճանը, որն անհրաժեշտ է տվյալ հետազոտությունների անցկացման ընթացքում։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ վիրուսային նյութը կարող է պարունակել ֆենոտեսակիկ տարբեր ներբջջային եւ արտաբջջային ձեւեր, ընդ որում առաջինները չեզոքացվում են ավելի հեշտ, քան վերջինները։ Պետք է նշել, որ եթե հետազոտվող պատվաստանյութային վիրուսը չեզոքացումից առաջ նոսրացվել է մինչեւ ավելի ցածր տիտրը՝ ամբողջական չեզոքացում ստանալու նպատակով, դա կարող է բացասաբար ազդել զգայունության վրա կողմնակի վիրուսներ հայտնաբերելիս։ Եթե պահանջվող հետազոտությունները հնարավոր չէ անցկացնել վիրուսն ամբողջությամբ չեզոքացնելու անհնարինության պատճառով, ցանքսանյութը կարելի է նոսրացնել մինչեւ այն կոնցենտրացիան, որը համապատասխանում է պատվաստանյութի արտադրության մեջ օգտագործվող ինոկուլյատի համար օգտագործվող նոսրացմանը՝ մինչեւ կողմնակի վիրուսների առկայության մասով փորձարկումը։

20. Հիմնական հետազոտությունը պետք է անցկացվի Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան։ Միության դեղագրքում համապատասխան հոդվածի բացակայության դեպքում հետազոտությունը կարող է անցկացվել ռեֆերենտ պետության դեղագրքի պահանջների համաձայն։ Նաեւ կարող են պահանջվել լրացուցիչ հետազոտություններ, որոնք կարող են ներառել որոշակի վիրուսների համար նուկլեիանաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդները, ինչպես նաեւ ռետրովիրուսների մասով փորձարկումները՝ հակադարձ տրանսկրիպտազայի օգտագործմամբ։ Այն դեպքում, երբ պատվաստանյութային վիրուսի ամբողջական չեզոքացում չի կարող ստացվել, թույլատրվում է օգտագործել կողմնակի սպեցիֆիկ աղտոտումների հայտնաբերման այլընտրանքային մեթոդներ։ Որոշակի վիրուսների առկայության մասով հետազոտություն անցկացնելիս անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել նաեւ արտադրված բջջային սուբստրատի՝ դրանց նկատմամբ ընկալունակությանը (սույն գլխի 4.2-4.4 ենթաբաժիններին համապատասխան)։

21. Եթե գլխավոր եւ աշխատանքային ցանքսային կուլտուրաների մշակման կամ արտադրության մեջ օգտագործվել են խոշոր եղջերավոր անասունների կամ կենդանիների այլ տեսակների, սպունգանման էնցեֆալոպատիայի աղբյուրների նյութեր, ապա անհրաժեշտ է հաշվի առնել կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպատիայի ազդակների՝ բժշկական կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների միջոցով փոխանցման ռիսկի նվազեցման վերաբերյալ՝ Միության ակտերի պահանջները:

22. Մանրէազերծության, միկրոբակտերիաների եւ միկոպլազմերի պարունակության մասով փորձարկումները պետք է անցկացվեն Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխան։ Գլխավոր ցանքսանյութի պատրաստման ժամանակ անհրաժշտ է կիրառել այնպիսի պրոցեդուրաներ, որոնք նպաստում են նյութից կողմնակի ազդակների հեռացմանը։ Քանի որ տվյալ ազդակների հեռացումը կամ ապաակտիվացումը ծաղիկ հիվանդության դեմ կենդանի պատվաստանյութի արտադրական գործընթացի ցանկացած փուլում գործնականորեն անհնարին է, ցանքսանյութերում կողմնակի ազդակների առկայություն չի թույլատրվում։

4.2. Բջիջների բանկ

23. Բջիջների բանկերի համակարգը պետք է կազմված լինի բջիջների գլխավոր բանկից եւ բջիջների աշծատանքային բանկից։ Բջիջների բանկերի բնութագրերի ստացումը եւ սահմանումն անհրաժեշտ է իրականացնել սույն կանոններին եւ Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխան։

24. Անհրաժեշտ է հետազոտել բջջային սուբստրատի՝ այն ախտածին ազդակներով աղտոտման պոտենցիալ հավանականությունը, որոնք կարող են առկա լինել վիրուսային ցանքսանյութում։ Քանի որ այդ հավանականությունն ունի մեծ կախվածություն ծնողական պատվաստանյութային շտամի պատմությունից, արտադրողը պետք է կատարի սույն գլխի 4․1 ենթաբաժնում նշված պայմանները։

25. Կենդանի պատվաստանյութերի պատրաստման համար օգտագործվող բջջային գիծը չպետք է ունենա ուռուցքածին հատկություններ՝ պատվաստանյութի արտադրության համար օգտագործվող պոպուլյացիայի կրկնապատկման ցանկացած մակարդակում։

4.3. Առաջնային բջջային կուլտուրաներ

26. Քանի որ առաջնային բջջային կուլտուրաները չեն օգտագործվում բջիջների բանկ ստեղծելու համար, հնարավոր չէ անցկացնել դրանց բազմակողմանի ստուգում եւ բնութագրերի սահմանում, ինչպես դա իրականացվում է դիպլոիդ եւ վերահյուսվող բջջային գծերի դեպքում։

27. Սույն գլխի 4.2 ենթաբաժնում նշված պահանջները վերաբերվում են բջիջների բանկի ստեղծման համար օգտագործվող բջջային կուլտուրաներին, եւ լրացնում են սույն կանոններին կից հավելվածի 1-ին գլխի՝ առաջնային կուլտուրաների օգտագործմանը ներկայացվող պահանջները։

28. Առաջնային բջջային կուլտուրաների օգտագործման ժամանակ շատ կարեւոր է կողմնակի ազդակներով դրանց աղտոտումը թույլ չտալը: Առաջնային բջջային սուբստրատի պատրաստման համար որպես հյուսվածքի աղբյուր օգտագործվող կենդանիները պետք է աճեցված լինեն փակ, ոչ պաթոգեն (specified pathogen free - SPF) գաղութներում կամ խմբերում եւ օգտագործվեն բացառապես առաջնային բջջային կուլտուրաների ստացման նպատակով: Տվյալ գաղութները կամ խմբերը պետք է խիստ եւ մշտական հիմքով հսկողության ենթարկվեն՝ ոչ պաթոգեն (SPF) կարգավիճակի առկայության եւ պահպանման մասով: Որպես առաջնային բջջային կուլտուրաների աղբյուր օգտագործվող հավերի երամները պետք է համապատասխանեն Միության դեղագրքի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին:

29. Անհրաժեշտ է հետազոտել բջջային սուբստրատի՝ այն ախտածին ազդակներով աղտոտման պոտենցիալ հավանականությունը, որոնք կարող են առկա լինել վիրուսային ցանքսանյութում։ Կապված այն հանգամանի հետ, որ այդ հավանականությունը պայմանավորված է ծնողական պատվաստանյութային շտամի պատմությամբ, արտադրողը պետք է հաշվի առնի նաեւ սույն գլխի 4.1 ենթաբաժնի դրույթներն, ինչպես նաեւ ավելի վաղ՝ արդյունաբերական արտադրության կազմակերպման եւ հավի սաղմնային ֆիբրոբլաստների առաջնային կուլտուրաների հիմքով արտադրված կարմրուկի եւ պարոտիտային կենդանի ատենուացված պատվաստանյութերի օգտագործման ժամանակ ստացված տվյալները, որոնք ներկայացված են ԱՀԿ՝ կարմրուկի, պարոտիտի եւ կարմրախտի դեմ կենդանի մոնովալենտ եւ համակցված պատվաստանյութերի համար նախատեսված ցուցումներում (մասնավորապես, այն ցուցումների տվյալների, որոնք վերաբերվում են թռչունների սաղմերից բջջային կուլտուրաների ստացմանը):

4.4. Հավի սաղմերը

30. Հավի սաղմերի օգտագործման առանցքային առանձնահատկությունն է կողմնակի ազդակներով դրանց աղտոտումը թույլ չտալը: Այդ իսկ պատճառով, օգտագործվող ձվերը պետք է ստացված լինեն փակ, ոչ պաթոգեն (SPF) առողջ երամներից, որոնք պահվում են բացառապես ցանքսանյութի ստացման կամ պատվաստանյութի արտադրության նպատակներով: Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան՝ տվյալ երամները պետք է խիստ եւ մշտական հիմքով հսկողության ենթարկվեն՝ ոչ պաթոգեն (SPF) կարգավիճակի առկայության եւ պահպանման մասով: Ծաղիկ հիվանդության դեմ կենդանի ատենուացված պատվաստանյութի արտադրության նպատակով պետք է օգտագործվեն միայն նշված հսկողությունն անցած երամների հավերի ձվերը:

31. Անհրաժեշտ է հետազոտել հավերի սաղմերի՝ այն ախտածին ազդակներով աղտոտման պոտենցիալ հավանականությունը, որոնք կարող են առկա լինել վիրուսային ցանքսանյութում։ Քանի որ այդ հավանականությունը պայմանավորված է ծնողական պատվաստանյութային շտամի պատմությամբ, արտադրողը պետք է նաեւ հաշվի առնի սույն գլխի 4.1 ենթաբաժինը:

4.5. Պատվաստանյութի արտադրությունը

32. Ընդհանուր առմամբ, ծաղիկ հիվանդության դեմ երկրորդ սերնդի պատվաստնյութերի արտադրությունը, ներառյալ՝ տեխնոլոգիական փուլերը, համանման է այլ կենդանի վիրուսային պատվաստանյութերի արտադրությանը, ինչի հետ կապված ծաղիկ հիվանդության դեմ տվյալ պատվաստանյութերի արտադրությանը եւ հսկողությանը ներկայացվող հիմնական պահանջները գործնականորեն նույնական կլինեն այլ կենդանի պատվաստանյութերի արտադրությանը ներկայացվող պահանջներին:

33. Դիմումատուն պետք է ներկայացնի պատվաստանյութի արտադրության գործընթացի ամբողջական նկարագրությունը: Բջիջների բանկերից ստացված բջիջները, կաթնասունների կամ թռչունների առաջնային բջջային կուլտուրաները եւ (կամ) թռչունների սաղմերը պետք է համապատասխանեն սույն կանոնների եւ Միության դեղագրքի, իսկ վերջինիս մեջ բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին: Արտադրության ընթացքում օգտագործվող բոլոր նյութերը պետք է պատշաճ կերպով նկարագրված լինեն եւ լինեն համապատասխան որակի: Հավանության արժանացած՝ կենդանական ծագման շիճուկներն օգտագործվում են միայն այն պայմանով, որ դրանցում մնացորդայն աղտոտումների մակարդակն իջեցվել է մինչեւ թույլատրելի սահմանները: Ցլի շիճուկ օգտագործելիս անհրաժեշտ է առաջնորդվել կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի փոխանցման ռիսկի նվազեցման մասով Միության դեղագրքի պահանջներով: Կենդանական ծագման ցանկացած նյութ օգտագործելիս պահանջվում է Միության օրգանների՝ անասնաբուժական օրենսդրության, բժշկական կիրառման համար դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտի ակտերի եւ Միության դեղագրքի, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան հոդվածների պահանջների պահպանումը: Պենիցիլինը, այլ բետա-լակտամային հակաբիոտիկները եւ ստրեպտոմիցինը չպետք է օգտագործվեն պատվաստանյութի արտադրության գործընթացում եւ (կամ) որպես վերջնական արդյունքի հավելում:

Պատվաստանյութային վիրուսի կուլտիվացում

34. Բջջային կախույթը՝ բջջային կուլտուրաների-պատվաստանյութի պրոդուցենտների ցանքսի համար օգտագործվող կոնցենտրացիայով (5 %-ից ոչ պակաս կամ 500 մլ-ից ոչ պակաս, եթե այդ ծավալը կլինի ամենափոքրը), չեն ենթարկում վիրուսով վարակման եւ հետազոտում են որպես արտադրական բջջային կուլտուրայի հսկիչ բջիջներ: Եթե պատվաստանյութն արտադրվում է բջիջների բանկի օգտագործմամբ, ապա հսկիչ բջիջները պետք է անցնեն ցիտոպատիկ փոփոխությունների եւ հեմադսորբցիայի ֆենոմենի հայտնաբերմանն ուղղված փորձարկումները: Հսկիչ բջիջներն ուսումնասիրվում են վիրուսային ծագման ցանկացած ցիտոպատիկ ռեակցիայի բացակայության մասով՝ մանրադիտակով՝ արտադրական բջջային կուլտուրայի ինկուբացման ժամանակահատվածի ընթացքում մինչեւ կուլտուրայից վիրուսի հավաքման ժամանակը, սակայն ցանքսից հետո 14 օրվանից ոչ պակաս: Փորձարկման արդյունքները համարվում են հավաստի, եթե հսկիչ բջիջների 80%-ից ոչ պակասը մնում են կենսունակ: Ցանքսից հետո, 14-րդ օրվանից ոչ շուտ, հսկիչ բջիջների 25 %-ից ոչ պակասում հետազոտում են հեմադսորբցիայի ֆենոմենի առկայությունը՝ ծովախոզուկների էրիթրոցիտներ ավելացնելու միջոցով:

35. Եթե պատվաստանյութն արտադրվում է առաջնային բջջային կուլտուրաների օգտագործմամբ, արտադրական սերիայի ինոկուլյացիայի օրը վերցված հսկիչ բջիջները ենթարկում են սույն գլխի 4.1 եւ 4.3 ենթաբաժիններում նկարագրված փորձարկման:

36. Եթե հսկիչ բջիջների հետազոտության ժամանակ փորձարկումներից մեկում հայտնաբերվել են ցիտոպատիկ փոփոխություններ կամ հեմադսորբցիայի ֆենոմեն, ապա արտադրական կուլտուրայում ստացված վիրուսային հավաքածուն չպետք է օգտագործվի ապտվաստանյութի պատրաստման համար:

Վիրուսի մեկանգամյա հավաքածուները

37. Անհրաժեշտ է նկարագրել պատվաստանյութային արտադրանքի հավաքման ընտրված ձեւը: Ծաղիկ հիվանդության պատվաստանյութի վիրուսը ներկայացված է ինչպես ներբջջային, այնպես էլ արտաբջջային ձեւերով: Վիրուսի հավաքման արձանագրությունով պետք է հաշվի առնել, որ վիրուսի ներբջջային ձեւը անհրաժեշտ կլինի անջատել արտադրական բջջային կուլտուրայից կամ հավի սաղմից: Սովորաբար, վիրուսի մեկանգամյա հավաքածուները միավորվում են ընդհանուր պուլում, որից պատրաստվում է վերջնական բալկը: Սակայն, պայմանավորված արտադրանքի միավորի չափով, նշված փուլերից մեկով կամ մի քանիսը կարող է չպահանջվել:

38. Հավաքված վիրուսի նկատմամբ անհրաժեշտ է անցկացնել իսկության ստուգման փորձարկումներ: Անհրաժեշտ է որոշել վիրուսային տիտրը՝ ֆիլտրելուց կամ մաքրման փուլից հետո, կամ խորիոալանտոիսային թաղանթի վրա թեստի օգնությամբ (արդյունքներն արտահայտվում են մեկ միլիլիտրի հաշվով ձեւավորված ծաղկասպիների միավորներով) կամ բջիջների կուլտուրայում վիրուսի տիտրման վալիդացված մեթոդիկայի օգնությամբ, ընդ որում արդյունքներն արտահայտում են CCID50-ով (բջջային կուլտուրայի համար 50 % ինֆեկցիոն դեղաչափ) կամ վահանիկների գոյացման միավորներով (յուրաքանչյուր վահանիկ ընդունվում է որպես մեկ ինֆեկցիոն միավոր): Տիտրման մեթոդիկայի վալիդացման համար անհրաժեշտ է հետազոտության մեջ ընդգրկել ռեֆերենտ պատրաստուկը: Անհրաժեշտ է սահմանել տիտրի նվազագույն թույլատրելի արժեքը՝ վիրուսային պուլի կամ վերջնական բալկի պատրաստման ժամանակ վիրուսի մեկանգամյա հավաքածուի օգտագործման համար:

39. Կողմնակի ազդակների առկայության մասով հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել յուրաքանչյուր մեկանգամյա հավաքի ժամանակ՝ Միության դեղագրքի պահանջների համաձայն, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջների համաձայն, ընդ որում հետազոտությունների դիզայնով պետք է հաշվի առնել ծաղիկ հիվանդության պատվաստանյութի վիրուսի չեզոքացման բարդությունը եւ ծաղիկ հիվանդության պատվաստանյութի վիրուսի՝ կուլտուրայում ցիտոպաթոգեն եւ հեմադսորբցիոն ազդեցություն առաջացնելու ունակությունը: Փորձարկվող նյութը՝ իմունային շիճուկի վիրուսի նախնական չեզոքացումից հետո կամ վիրուսի հեռացումից հետո հետազոտում են բջիջների կուլտուրայում՝ ցիտոպաթիկ փոփոխությունների եւ հեմադսորբցիայի ֆենոմենի առկայության մասով՝ ինչպես նկարագրված է սույն գլխի 4.1 ենթաբաժիններում եւ սույն ենթաբաժնում: Այն դեպքում, երբ վիրուսի ամբողջական չեզոքացում չի ստացվում, բջիջների կուլտուրայում հետազոտությունները փոխարինվում են սպեցիֆիկ հետազոտություններով, օրինակ՝ նուկլեիանաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդի միջոցով կամ իմունաքիմիական մեթոդներով: Ընդ որում, այն թեստ համակարգերը, որոնք ունակ են հայտնաբերել հնարավոր կողմնակի ազդակներ, պետք է զգայուն չլինեն ծաղիկ հիվանդության պատվաստանյութի վիրուսի նկատմամբ:

40. Արտադրության եղանակով (այն է ՝բջիջների բանկից բջջային կուլտուրայի օգտագործումը, առաջնային բջջային կուլտուրայի կամ հավի սաղմերի օգտագործումը) պետք է հաշվի առնվի հետազոտության ենթարկվող յուրաքանչյուր վիրուսի բնույթը: Բոլոր թեստ համակարգերը պետք է պատշաճ կերպով վալիդացվեն, իսկ հայտնաբերման սահմանը պոտենցիալ պաթոգեն ազդակների համար անհրաժեշտ է փաստաթղթորեն ամրագրել եւ հիմնավորել:

41. Անհրաժեշտ է գնահատել հսկիչ բջիջների անվտանգությունը կողմնակի ազդակներով պոտենցիալ կոնտամինացիայի մասով՝ ցիտոպատիկ էֆեկտների համար մանրէաբանական հետազոտության միջոցով, ինչպես նաեւ այլ փորձարկումների միջոցով՝ Միության դեղագրքին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերին համապատասխան: Հավի սաղմերի օգտագործմամբ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանութի արտադրության համար անհրաժեշտ է գնահատել արտադրության ժամանակ օգտագործվող յուրաքանչյուր սերիայից հսկիչ հավի սաղմերը՝ հեմագլյուտինացնող ազդակների եւ թռչունների լեյկոզի վիրուսի առկայության մասով:

42. Նաեւ անհրաժեշտ է անցկացնել վիրուսի մեկանգամյա հավաքածուների փորձարկումներ՝ մանրէազերծության եւ միկոպլազմաների պարունակության մասով՝ Միության դեղագրքի պահանջների համաձայն, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջների համաձայն:

Վիրուսային պուլեր

43. Անհրաժեշտ է մշակել եւ նկարագրել վիրուսի մեկանգամյա հավաքածուների՝ վիրուսային պուլում միավորելու ռազմավարությունը: Ընդ որում, անհրաժեշտ է օգտագործել միայն վիրուսի այն մեկանգամյա հավաքածուները, որոնք հաջողությամբ անցել են սույն գլխի 37-42 կետերում նկարագրված փորձարկումները: Վիրուսային պուլը պետք է լինի մաքրման փուլի մաս եւ ենթարկվի կոնցենտրացման՝ անհրաժեշտ վիրուսային տիտրը ստանալու նպատակով: Վիրուսային պուլի հետ բոլոր տեխնոլոգիական գործողությունները պետք է մանրամասն նկարագրված լինեն: Անհրաժեշտ է անցկացնել վիրուսային պուլի՝ մանրէազերծության մասով փորձարկումներ՝ Միության դեղագրքի համաձայն:

Վերջնական բալկ

44. Վերջնական բալկը թույլատրվում է պատրաստել մեկ կամ մի քանի վիրուսային պուլերից, ինչպես նաեւ ստանալ վիրուսի մեկանգամյա հավաքածուից: Ընդ որում, անհրաժեշտ է օգտագործել միայն վիրուսի այն մեկանգամյա հավաքածուները եւ վիրուսային պուլերը, որոնք հաջողությամբ անցել են սույն գլխի 37-43 կետերում նկարագրված փորձարկումները:

Բաղադրությունը

45. Վերջնական բալկի պատրաստման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետեւյալ ասպեկտները: Անհրաժեշտ է հաստատել, որ վերջնական բալկ պատրաստելու ժամանակ արտադրանքին ավելացվող բոլոր նյութերը (լուծույթները, կայունացուցիչները կամ ցանկացած այլ լցանյութ) օգտագործվող կոնցենտրացիաներով չեն վատթարացնում պատվաստանյութի արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը: Երկարաժամկետ պահպանման համար անհրաժեշտ է օգտագործել լիոֆիլացում: Լիոֆիլացված պատվաստանյութի վերականգնման ժամանակ գլիցերինը նոսրացուցիչում ծառայում է պատվաստանյութի կայունացման համար եւ նպաստում է դրա՝ պատվաստման համար օգտագործվող բիֆուրկացիոն ասեղի կամ նշտարի մակերեսին ավելի լավ ամրացմանը: Ընդ որում, պատվաստանյութի ներմուծման համար նախընտրելի է բիֆուրկացիոն ասեղի օգտագործումը: Վերականգնիչ միջավայրին հնարավոր է ներկանյութի ավելացում, եթե դա չի վատթարացնում վերականգնված պատվաստանյութի անվտանգությունը, ակտիվությունը եւ կայունությունը՝ բացելուց հետո եւ օգտագործման ընթացքում:

46. Հակաբիոտիկների ավելացում՝ որպես կոնսերվանտների, չի թույլատրվում: Բազմադեղաչափային բաղադրությունների համար անհրաժեշտ է գնահատել էֆեկտիվ հակամիկրոբային կոնսերվանտների կիրառման անհրաժեշտությունը՝ հաշվի առնելով հնարավոր միկրոբային կոնտամինացումն օգտագործման ժամանակ եւ սահմանված առավելագույն պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) փաթեթվածք բացելուց եւ պատվաստանյութը վերականգնելուց հետո: Հակամիկրոբային կոնսերվանտ կիրառելու դեպքում, այն չպետք է վատթարացնի պատվաստանյութի որակի եւ անվտանգության ցուցանիշները:

Վերջնական բալկի փորձարկումները

47. Վերջնական բալկի տիտրը պետք է հաշվի առնի դրա հնարավոր նվազումը լցման, լիոֆիլիզացման գործընթացների ժամանակ եւ պատվաստանյութի պիտանիության ամբողջ ժամկետի (պահպանման ժամկետի) ընթացքում: Պատվաստանյութի վերջնական բալկի որակական եւ քանակական անալիզը պետք է ներառի ընդհանուր սպիտակուցի պարունակության գնահատմանն ուղղված փորձարկումներ, օժանդակ նյութերի փորձարկումներ, կենդանական ծագման մնացորդային շիճուկային սպիտակուցների (օրինակ՝ ցլի շիճուկային ալբումինի) նկատմամբ հսկողություն: Նշված արդյունքները պետք է համապատասխանեն մասնագրերում նշված արդյունքներին:

48. Պայմանավորված օգտագործվող սուբստրատի տեսակով (վերացանքսավորվող բջջային գծերով), անհրաժեշտ է մշակել համապատասխան եւ պատշաճ կերպով վալիդացված փորձարկումներ՝ ընդունող բջիջի մնացորդային ԴՆԹ-ի եւ սպիտակուցների մասով: Վերջնական բալկի յուրաքանչյուր չափաբաժինը պետք է ենթարկվի մանրէազերծության մասով փորձարկման՝ Միության դեղագրքի համաձայն:

49. Վերջնական վիրուսային բալկն անհրաժեշտ է հետազոտել նյարդավիրուլենտության մասով՝ հարմար կենդանական մոդելի վրա (օրինակ՝ ինտրացերեբրալ ինոկուլյացիա մկների վրա), պատրաստուկի՝ իր կենսաբանական ֆենոտեսակին համապատասխանությունը հաստատելու նպատակով: Նյարդավիրուլենտության հետազոտությունը կարող է անցկացվել նաեւ վիրուսային պուլի փուլում: Հետազոտության մեջ կարելի է ընդգրկել ռեֆերենտ պատրաստուկ, որը կարող է լինել վերջնական բալկի կամ վիրուսային պուլի նախորդ չափաբաժինը: Պատրաստուկի կիրառման մասին տվյալների կուտակմանը զուգահեռ տվյալ հետազոտության անցկացման անհրաժեշտությունը կարող է վերանայվել:

50. Մինչեւ առաջնային փաթեթվածքի մեջ կշռածրարելը (կոնտեյներներ լցնելը) վերջնական բալկն անհրաժեշտ է պահել այնպիսի պայմաններում, որոնք դրսեւորել են դրա վիրուսային ակտիվությունը պահպանելու ունակությունը:

Արտադրանքի լցնելը

51. Կոնտեյներներ լցնելը եւ դրանց մակնշելը պետք է իրականացվեն Արտադրական գործելակերպի կանոններին համապատասխան կենսաբանական դեղապատրաստուկների արտադրությանը ներկայացվող պահանջների համաձայն:

4.6. Պատվաստանյութի վերջնական   
արտադրանքի հսկիչ փորձարկումները

52. Վերականգնումից հետո վերջնական պատվաստանյութային արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիայի կոնտեյներների նմուշները պետք է ենթարկվեն մանրէազերծության, իսկության եւ ակտիվության մասով փորձարկումների: Հավի սաղմերի օգտագործմամբ պատրաստված պատվաստանյութերի համար էնդոտոքսինների պարունակությունը պետք է համապատասխանի արտադրական սերիայի անալիզների արդյունքների հիման վրա սահմանված ընդունելիության չափանիշներին:

Ակտիվության հետազոտությունները

53. ԱՀԿ կողմից սահմանվել է տիտր՝ ծաղիկ հիվանդության դեմ առաջին սերնդի պատվաստանյութերի համար, որը կազմում է մեկ մլ-ի հաշվով 1x108 ձեւավորված ծաղկասպիերից ոչ պակաս: Այս արժեքը պետք է ծառայի որպես հիմք երկրորդ սերնդի պատվաստանյութերի համար նվազագույն տիտր սահմանելու համար: Թողարկման մասնագրում սահմանված վերջնական արտադրանքի տիտրը պետք է պատշաճ կերպով հաստատվի՝ հիմնվելով մշակվող պատվաստանյութի համար ստացված նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական տվյալների վրա:

54. Ակտիվության որոշման համար անհրաժեշտ է կիրառել քորիոալանտոիսային թաղանթի վրա հետազոտության մեթոդիկաները (արդյունքն արտահայտվում է մեկ միլիլիտրի հաշվով ձեւավորված ծաղկասպիների միավորներով) կամ բջիջների կուլտուրայում վիրուսի տիտրման վալիդացված մեթոդիկայի օգնությամբ, ընդ որում արդյունքներն արտահայտում են ССГОзо-ով (բջջային կուլտուրայի համար 50 % ինֆեկցիոն դոզա) կամ վահանիկների գոյացման միավորներով (յուրաքանչյուր վահանիկ ընդունվում է որպես մեկ ինֆեկցիոն միավոր): Հետազոտության վալիդացման համար անհրաժեշտ է դրա մեջ ընդգրկել ռեֆերենտ պատրաստուկը:

Անոմալ տոքսիկություն

55. Անհրաժեշտ է անցկացնել վերջնական արտադրանքի հետ կապված անոմալ տոքսիկության բացակայության մասով անվտանգության գնահատման ընդհանուր հետազոտություն: Տվյալ հետազոտությունն իրականացվում է Միության դեղագրքին համապատասխան՝ միայն արտադրության գործընթացի վալիդացման ժամանակաշրջանի ընթացքում:

Անհրաժեշտության դեպքում արտադրողն իրավունք ունի օգտագործել հաջորդական արտադրական սերիաների անոմալ տոքսիկության փորձարկման արդյունքները՝ արտադրության հաստատունությունը հաստատելու նպատակով:

4.7. Կայունությունը

56. Անհրաժեշտ է որոշել եւ պատշաճ կերպով հիմնավորել թողարկման եւ պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) ավարտի համար մասնագրերը: Անհրաժեշտ է հաստատել պատվաստանյութի ակտիվության պահպանումը արտադրության գործընթացի վալիդացման ամբողջ ժամանակաշրջանի ընթացքում: Պահպանման ժամանակ ակտիվության ցանկացած նվազումը պետք է պատշաճ կերպով գնահատվի: Ակտիվության էական նվազումը (նույնիսկ, եթե դուրս չի գալիս թույլատրելի սահմաններից) վկայում է պատվաստանյութային արտադրանքի ոչ կայուն լինելու մասին: Լիոֆիլիզացված պատվաստանյութերի համար նաեւ անհրաժեշտ է մշակել ընդունելիության պատշաճ չափանիշներ՝ ջերմակայունությունը հետազոտելու ժամանակ (օրինակ՝ 4 շաբաթ 37°С դեպքում):

5. Նախակլինիկական հետազոտությունները

5.1. Հիմնական դրույթներ

57. Թեկնածու պատվաստանյութի դեղաբանական եւ թունաբանական բնութագրերը անհրաժեշտ է գնահատել ռեֆերենտ պատվաստանյութի հետ հետազոտության ժամանակ, որն իրենից ներկայացնում է այն օրիգինալ պատվաստանյութային շտամը, որից արտադրվել է պատվաստանյութը: Տվյալ օրիգինալ շտամը պետք է արտադրված լինի ԱՀԿ-ի`2003 թվականի ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի արտադրության եւ որակի հսկողության նկատմամբ սահմանված ցուցումներին համապատասխան:

58. Բնական ծաղիկ հիվանդության վիրուսի հետազոտությունը կենդանիների մոդելների վրա բավականին դժվար է: Միեւնույն ժամանակ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի վիրուսն ունի կրոսպաշտպանողություն բնական ծաղիկ հիվանդության վիրուսի եւ կաթնասունների համար ախտածին այլ օրտոպոկսվիրուսների նկատմամբ: Հետազոտության համար կենդանու ռելեվանտ տեսակի ընտրության մասով հայտնի է, որ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի վիրուսը մի քանի տեսակի շրջանում (մկներ, ճագարներ, կապիկներ) ունակ է առաջացնել անհրաժեշտ իմունային պատասխան:

59. Տոքսիկության հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել գլխավոր ցանքսային կուլտուրայի, աշխատանքային ցանքսային կուլտուրաների եւ վերջնական արտադրանքի նկատմամբ: Ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունների անցկացումն անհրաժեշտ է միայն վերջնական արտադրանքի համար:

60. Կենդանիների վրա հետազոտություն անցկացնելու համար անհրաժեշտ է ընտրել ժամանակակից գիտաբժշկական գրականության մեջ նկարագրված ակտուալ մոդելները: Կենդանիների մոդելների օգտագործումը պետք է մանրամասն նկարագրված եւ հիմնավորված լինի՝ հաշվի առնելով տվյալ ոլորտում ակտուալ մշակումները եւ հետազոտությունները: Դիմումատուները պետք է օգտագործեն նշված մոդելներն այն հետազոտական հաստատություններում, որոնց բազայի վրա արդեն ծավալվել են (ներդրվել են աշխատանքային արտադրությունում)՝ նման փորձ չունեցող հետազոտական հաստատության աշխատանքի մեջ բարդ մոդելների ներդրման ռեսուրսների եւ ժամանակի առումով ծախսատար գործընթացից խուսափելու նպատակով:

5.2. Դեղադինամիկա

61. Ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերի պաշտպանող էֆեկտի գնահատումը չի կարող անցկացվել մարդկանց վրա՝ ո՛չ արդյունավետության հետազոտություններում, ո՛չ պատվաստված կամավորների փորձարարական վարակման մեթոդով հետազոտություններում: Դրա հետ կապված պոտենցիալ պաշտպանող էֆեկտի գնահատումը մինչեւ որոշակի աստիճան պետք է լինի կենդանիների վրա համապատասխան հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա: Տվյալ հետազոտությունների անցկացումը պարտադիր է մինչեւ ցանկացած կլինիկական հետազոտությունների պլանավորում սկսելը:

Առաջնային դեղադինամիկա

62. Կենդանիների վրա հետազոտություններում առաջնային վերջնակետ պետք է լինի թեկնածու պատվաստանյութի պաշտպանող արդյունավետությունը օրիգինալ պատվաստանյութի համեմատ՝ պաթոգեն օրտոպոքսվիրուսով փորձնական վարակման դեպքում:

63. Ծաղիկ հիվանդության դեմ երկրորդ սերնդի պատվաստանյութի նախակլինիկական հետազոտությունները, նույնիսկ ռելեվանտ կենդանական մոդելներում, միայն մասնակի կարող են փոխարինել մարդկանց շրջանում կլինիկական հետազոտություններին: Ցանկացած օգտագործվող կենդանիների մոդել պետք է առավելագույնս, որքան դա հնարավոր է, մոտ լինի մարդկային օրգանիզմին: Կրոսպաշտպանողությունը պետք է ցուցադրված լինի երկու տարբեր պաթոգեն օրտոպոկսվիրուսի նկատմամբ՝ կաթնասունների երկու տարբեր տեսակների վրա: Ընդ որում, անհրաժեշտ է կիրառել փուլային մոտեցում՝ կենդանի մոդելներում չօգտագործելով պրիմատներ նախակլինիկական եւ դեղաբանական մշակման վաղ փուլերում: Վերջնական արտադրանքի պաշտպանող ակտիվության ուսումնասիրությունը մկների օրինակով անհրաժեշտ է իրականացնել մինչեւ կլինիկական հետազոտությունների պլանավորում սկսելը: Վերջնական արտադրանքի պաշտպանող արդյունավետության վերջնական հաստատումը պետք է ստացվի կապիկների վրա անցկացվող հետազոտության ժամանակ, ընդ որում, տվյալ հետազոտությունը կարող է անցկացվել մարդկանց վրա առաջին կլինիկական հետազոտությունների հետ զուգահեռ:

64. Որպես առանց պրիմատների օգտագործման մոդել կարող են հանդես գալ BALB/c շարքի մկները (տվյալ մոդելը մանրամասն նկարագրված է գիտաբժշկական գրականության մեջ): Առաջնային վերջնակետ է լինելու օրտոպոկսվիրուսի, օրինակ՝ կովի ծաղիկի վիրուսի, ռեսպիրատոր վարակիչ դեղաչափի նկատմամբ պաշտպանողությունը: Ընդ որում, վիրուսմակածված ախտանիշները (օրինակ՝ մարմնի զանգվածի նվազումը) կլինեն երկրորդային վերջնակետեր: Ստացված արդյունքները պետք է լինեն, առնվազն համարժեք համեմատման պատրաստուկի համար ստացված արդյունքներին: Պաշտպանող ակտիվության մասով լրացուցիչ տվյալները թույլատրվում է ստանալ դեղաչափերի ընտրությանն ուղղված հետազոտություններում եւ տարբեր վիրուլենտությամբ վիրուսներ օգտագործելու դեպքում: Պատվաստանյութ ներմուծելու համար առաջարկվում է ներմաշկային ներմուծում, նախընտրելի է խոր ակոսում (սկարիֆիկացում):

65. Գիտաբժշկական գրականության մեջ կապիկների օգտագործումը որպես մոդել մանրամասն նկարագրված է խեցգենտակեր մակակների համար՝ կապիկի ծաղկի վիրուսի կիրառմամբ աերոզոլի տեսքով: Առաջնային վերջնակետ է պաշտպանողությունը մահացու դեղաչափի նկատմամբ: Նման հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել BSL-3 կենսաբանական անվտանգության մակարդակով լաբորատորիաներում:

66. Որպես մոդել BALB/c շարքի մկներ եւ խեցգենտակեր մակակներ օգտագործելու դեպքում, անհրաժեշտ է ստանալ հետեւյալ լրացուցիչ տվյալները

թարախաբշտիկ կամ սպի առաջանալու ինդուկցիա.

հակամարմիններ եւ բջջային միջնորդավորված իմունային պատասխան առաջանալու ինդուկցիա: Հակամարմինների առաջացման անալիզի համար թույլատրվում է կիրառել հակամարմինների չեզոքացնող ունակության (տիտրի) որոշումը: Բջջային միջնորդավորված իմունային պատասխանի անալիզի համար թույլատրվում է կիրառել սպեցիֆիկ CD4 եւ CD8 լիմֆոցիտների ակտիվության որոշումը (օրինակ՝ իմունաֆերմենտային հետքերի մեթոդով (Elispot)):

67. Վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը հետազոտելու ժամանակ այն թույլատրվում է գնահատել բջիջների կուլտուրայում տիտրման կամ նուկլեինաթթուների քանակական որոշման մեթոդով:

Երկրորդային դեղադինամիկա եւ դեղաբանական անվտանգություն

68. Շնչառական եւ սիրտ-անոթային համակարգերի վրա ազդեցություն թողնող էֆեկտների գնահատումը կարող է անցկացվել կապիկների, նախընտրելի է այն կենդանիների վրա կատարվող հետազոտություններում, որոնք օգտագործվել են առաջնային դեղադինամիկայի հետազոտություններում։ Կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա էֆեկտները գնահատում են նյարդավիրուլենտության հետազոտություններում, որոնց նկարագրությունը ներկայացված է սույն գլխի 70-րդ կետում։

5.3. Դեղակինետիկա

69. Դեղակինետիկայի հետազոտությունները կիրառելի չեն վիրուսային պատվաստանյութերի տվյալ տեսակի նկատմամբ։

5.4. Թունաբանական հետազոտությունները

Վիրուլենտությունը

70. Համարվում է, որ վիրուլենտությունը պայմանավորված է վիրուսի՝ ներմուծման եւ արյան մեջ դիֆուզման տեղում ռեպլիկացիայով։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել վիրուլենտության գնահատման համար օգտագործվող կենդանական մոդելի մանրամասն նկարագրությունը՝ պաթոգենեզի եւ ելքերի գնահատման ժամանակ ընդունելիության չափանիշների նկատմամբ։ Վիրուսի տեղային ռեպլիկացիան կարող է հետազոտվել մկների մոդելի վրա՝ ականջախեցի ներմաշկային ներմուծման դեպքում, ինչպես նաեւ աերոզոլային կիրառումից հետո դեղաչափակախված կենսակայունությունը գնահատելու ժամանակ։

Նյարդավիրուլենտությունը

71. Ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերի դեպքում սահմանված չէ նյարդավիրուլենտության գնահատման համար այնպիսի մոդել, որը կարող էր ուղղակիորեն կիրառելի լինել մարդու մոտ հետպատվաստումային էնցեֆալիտ առաջանալու նկատմամբ։

72. Ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի նյարդապաթոգենությունը որոշում են ըստ վիրուսի՝ հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշի միջոցով ներթափանցելու ունակության (նյարդաինվազիվության) եւ ըստ վիրուսի՝ գլխուղեղում տեղային ռեպլիկացիայի։ Երկու էֆեկտն էլ անհրաժեշտ է անկախ հետազոտել տարբեր մոդելների վրա։

73. Հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշի միջոցով ներթափանցելու հնարավորությունը թույլատրվում է հետազոտել մկների մոդելի վրա՝ ինտրանազալ ներմուծման ուղու դեպքում վիրեմիայի ինդուկցիայի միջոցով։ Գլխուղեղում վիրուսի առկայությունը անհրաժեշտ է ասոցացնել էնցեֆալիտի մարկերների հետ, ինչպիսիք են ուռուցքի նեկրոզի գործոնների եւ մատրիցային ՌՆԹ-ի ինտերլեյկին-1-ի տեղային մեծացումը։ Անհրաժեշտ է դիտարկել վիրուսի՝ անմիջապես ուղեղ (էտմոիդալ) ներմուծելու հնավարավությունը, հատկապես վաղ էնցեֆալիտի դեպքում։

74. Պատվաստանյութային վիրուսի՝ անմիջապես գլխուղեղում ռեպլիկացվելու ունակությունը պետք է հետազոտվի այն անմիջապես ուղեղ ներմուծելու միջոցով (օրինակ՝ ոչ սեռահասուն մկների վրա)։

75. Երկու մոդելների համար անհրաժեշտ է նախատեսել հյուսվածքաբանական հետազոտություններ՝ հյուսվածքների վնասվելու, ուղեղի հյուսվածքներում վիրուսի ռեպլիկացման առնչությամբ եւ իմունագենության հետազոտություններ՝ միեւնույն կենդանիների վրա։

76. Նյարդավիրուլենտության հետազոտության արդյունքի գնահատման եւ վալիդացման համար անհրաժեշտ է օգտագործել դրական հսկիչ նյութ, ինչպիսին է օրտոպոքսվիրուսի բարձր նյարդավիրուլենտության շտամը (օրինակ՝ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի վիրուսի Western Reserve շտամ)։

Ազդեցությունը վերարտադրողական ֆունկցիայի վրա

77. Գիտաբժշկական տվյալների համաձայն, հայտնի է, որ հղիության առաջին եռամսյակում կանանց պատվաստումը կարող է առաջացնել վիժում եւ պտղի զարգացման արատներ, մինչդեռ հղիության ավելի ուշ ժամկետներում պտղի վնասների զարգացման ռիսկը չի գերազանցում չպատվաստված կանանց համար նման ռիսկը։ Վերարտադրողական ֆունկցիայի վրա տոքսիկ ազդեցությունը կարող է առաջանալ պատվաստանյութի ներմուծման նկատմամբ իմունային պատասխանի արդյունքում ստացված էֆեկտների հետեւանքով կամ կապված լինել վիրուսի բազմացման եւ ներարգանդային պտուղ դրա ներթափանցման հետ։ Անհրաժեշտ է ձեռնարկել միջոցներ, որպեսզի ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութերը չներմուծվեն այն կանանց, որոնք կարող են պոտենցիալ հղի լինել։

78. Արտակարգ իրավիճակների դեպքում, կարող է առաջանալ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի ներմուծման անհրաժեշտություն հղիության վաղ ժամկետներում։ Քանի որ հղիության ժամանակ պատվաստման ռիսկերը բավականաչափ ուսումնասիրված չեն, անհրաժեշտ է անցկացնել հատուկ հետազոտություններ՝ հղիության վաղ փուլերում հնարավոր բարձր ռիսկային ժամանակաշրջանի որոշման նպատակով, ինչը կօգնի սահմանել խիստ հակացուցում՝ նշված ժամանակաշրջանում պատվաստման համար։ Վերարտադրողական տոքսիկությունը կարող է հետազոտվել կենդանիների, օրինակ՝ մկների կամ ճագարների վրա՝ թեկնածու պատվաստանյութի կամ համեմատման պատվաստանյութի ներմաշկային ներմուծման դեպքում։ Հետազոտության պատշաճ դիզայնի համար անհրաժեշտ է նախատեսել կենդանիների որոշակի խմբում պատվաստանյութի մեկանգամյա ներմուծում՝ զուգավորումից մի քանի օր առաջ կամ հետո։ Ընդ որում, անհրաժեշտ է նախատեսել նաեւ կենդանիների լրացուցիչ խմբերի ավելացումը, որոնց պատվաստանյութի մեկանգամյա ներմուծում կարվի նաեւ հղիության ընթացքում՝ ավելի ուշ ժամկետում։

Մուտագենությունը եւ քաղցկեղածնությունը

79. Մուտագենությանը եւ քաղցկեղածնությանն ուղղված հետազոտությունները կիրառելի չեն վիրուսային պատվաստանյութերի տվյալ տեսակների նկատմամբ։

Տեղային տանելիությունը

80. Անհրաժեշտ է գնահատել վերջնական արդյունքի տեղային տանելիությունը։ Որպես կենդանիների մոդել կարելի է օգտագործել, օրինակ, ճագարների։ Տեղային տոքսիկությանը հետեւում ենմինչեւ ծաղկասպիների առաջացումը։ Որոշ դեպքերում հնարավոր տեղային էֆեկտները կարող են գնահատվել տոքսիկության հետազոտություններում՝ մեկանգամյա կամ կրկնակի (բազմակի) ներմուծման դեպքում, այդպիսով վերացնելով տեղային տանելիության առանձին հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը։

6. Կլինիկական հետազոտությունները

6.1. Կլինիկական մշակման ծրագրի հիմնական դրույթները

81. Նոր պատվաստանյութի կլինիկական գնահատումը պետք է ներառի՝

հիմնական հակածինի (հակածինների) նկատմամբ իմունային պատասխանի գնահատում

պաշտպանող արդյունավետության գնահատման նպատակով կատարվող հետազոտություններ

պատվաստանյութի անվտանգության պրոֆիլի փաստաթղթավորում, ներառյալ՝ տեղեկատվություն տեղային ռեակտոգենության եւ վաղ եւ ուշացած կողմնակի էֆեկտների մասին։

82. Կապված այն հանգամանքի հետ, որ բնական ծաղիկ հիվանդության վիրուսը ներկայումս չի շրջանառվում պոպուլյացիայում, պաշտպանող արդյունավետության հետազոտությունների անցկացումը հնարավոր չէ։ Հետեւաբար, ծաղիկ հիվանդության դեմ նոր պատվաստանյութի հնարավոր պաշտպանող արդյունավետությունը պետք է գնահատվի՝ ելնելով այլ պարամետրերից։

83. Մինչեւ ծաղիկ հիվանդության գլոբալ վերացումը, համապատասխան չափի ծաղկասպիի ձեւավորումը՝ առաջնային ինոկուլյացիայի տեղում կեղանքի հետագա առաջացմամբ եւ սպիացմամբ, կորելացվում էր վարակի դեմ կանխարգելումային արդյունավետության հետ։ Մասնավորապես, սպիի մակերեւույթի մակերեսը, ինչպես եւ նախորդ իմունիզացումից սպիերի քանակը, գտնվում էր մահացության հետ հակադարձ կախվածության մեջ։ Հաջող պատվաստումից հետո, պաշտպանող էֆեկտի ենթադրյալ տեւողությունը 3 տարուց ոչ պակաս էր, ընդ որում, մասնակի, այս կամ այն չափով պաշտպանողությունը պահպանվում էր 10 եւ ավելի տարիների ընթացքում։

84. Առկա են հետազոտական տվյալներ, որ առաջնային պատվաստումից հետո, վնասման (ծաղկասպիի կամ խոցի) ոչ մեծ՝ 1-8 մմ տրամագծով, օջախի առաջացումը կապված է եղել չեզոքացնող հակամարմինների առավելագույն մակարդակների հետ, չնայած այն հանգամանքի, որ տվյալ հետազոտությունների մեթոդոլոգիային առնչվող տվյալները ոչ միշտ են հասանելի։ Վնասման չափի եւ հակամարմինների մակարդակների միջեւ կապը՝ հաստատված ագլյուտինացման արգելակման ռեակցիայի օգտագործմամբ հետազոտություններում, ներկայացվում է ավելի թույլ։ Տվյալ հետազոտությունները կիրառելի են ինչպես NYCBOH պատվաստանյութային շտամների (աճեցված հորթերի լիմֆաների վրա կամ հավի սաղմերում), այնպես էլ Lister/Elstree շտամների) նկատմամբ։

85. 84-րդ կետի դրույթներից ելնելով, ծաղիկ հիվանդության դեմ նոր պատվաստանյութի հնարավոր պաշտպանող արդյունավետության վերաբերյալ տվյալները թույլատրվում է ստանալ՝ հիմնվելով այն պատվաստվածների մասնաբաժնի վրա, որոնց շրջանում պատվաստանյութի ներմուծման տեղում առաջացել են անհրաժեշտ չափի ծաղկասպիներ։ Չնայած այն հանգամանքի, որ մարդկանց շրջանում հումորալ եւ բջջային իմունային պատասխանի լաբորատոր գնահատման կանխատեսվող արժեքը ապացուցված չէ, նախորդ հսկողությունը եւ կենդանիների վրա հետազոտություններում ստացված տվյալները հաստատում են նման լաբորատոր տեստերի անցկացման անհրաժեշտությունը։ Անհրաժեշտ է հետազոտել տվյալ թեստերի արդյունքների եւ ծաղկասպիների ձեւավորման միջեւ կապը։

86. Մանրամասն նկարագրված է ծաղիկ հիվանդության դեմ այն պատվաստանյութերի անվտանգության պրոֆիլը, որոնք օգտագործվել են մինչեւ «ռուտինային» պատվաստման դադարեցումը, որը տեղի է ունեցել հիվանդության գլոբալ վերացումից հետո։ Լուրջ եւ կյանքի համար վտանգ ներկայացնող կողմնակի ռեակցիաները տեղի են ունեցել հազվադեպ կամ շատ հազվադեպ։ Այնուամենայնիվ, պոպուլյացիայում շրջանառվող բնական ծաղիկ հիվանդության վիրուսի ընթացիկ բացակայությունը կարող է ազդեցություն ունենալ պատվաստման նկատմամբ «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության վրա։ Ավելին, ներկայումս պատվաստումն իրականացվում է հիմնականում միայն այն հետազոտական կենտրոնների անձնակազմի նկատմամբ, որտեղ իրականացվում է աշխատանք օրտոպոկսվիրուսների հետ։

87. Կլինիկական հետազոտություններում այն սուբյեկտների քանակը, որոնք ենթարկվել են ծաղիկ հիվանդության դեմ նոր պատվաստանյութի ազդեցությանը, պետք է պահպանվի նվազագույն, սակայն դրա հնարավոր պաշտպանող ակտիվության եւ անվտանգության բավարար գնահատման ապահովման համար անհրաժեշտ մակարդակի վրա։

6.2. Իմունային պատասխանի առկայությունը եւ վերջանկետերը Մաշկային ռեակցիայի (ծաղկասպի) առկայությունը եւ չափերը

88. Հաշվի առնելով պատվաստանյութերի օգտագործման նախորդ փորձը, ծաղիկ հիվանդության դեմ նոր պատվաստանյութը, առաջնային իմունիզացումից հետո առնվազն առողջ ռեցիպիենտների 95 % շրջանում պետք է ինդուկցի բնորոշ մաշկային ծաղկախտային ռեակցիաների առաջացում։ Ծաղկասպիի առաջացման հաստատումը պետք է հիմնվի ներմուծման տեղում պատվաստումից հետո մեկ շաբաթվա ընթացքում էրիմատոզ պզուկի կամ թարախաբշտիկի արտաքին տեսքի վրա։

89. Անհրաժեշտ է, որպեսզի վնասման բոլոր օջախները մանրամասն նկարագրվեն հետազոտության արձանագրության մեջ՝ ըստ արտաքին տեսքի, չափի (աստիճանավորված սանդղակի հետ համեմատությամբ) եւ առաջինի առաջացման ժամանակի։ անհրաժեշտ է ֆիքսել մինչեւ կեղեւների առաջացումը եւ մինչեւ կեղեւների շերտազատումն անցած ժամանակը (ինչը թույլ է տալիս գնահատել վիրուսի անջատման ընդհանուր տեւողությունը)։ Չնայած այն հանգամանքի, որ կամավորները տվյալ տեղեկատվության մեծ մասը կարող են ինքնուրույն գրանցել բուժառուների օրագրերում, անհրաժեշտ է հետազոտության մեջ պլանավորել հետազոտողների համար նշված գործընթացների տեսողական գնահատման համար այցերի բավարար քանակի ներառումը։ Անհրաժեշտ է իրականացնել ախտահարումների ռուտինային լուսանկարչական ֆիքսումը։

Իմունային պատասխանը

90. Հումորալ եւ բջջային իմունային պատասխանները պետք է բնութագրվեն ըստ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի կլինիկական ուսումնասիրության արդյունքների։ Նաեւ պետք է հետազոտվի անցկացված հետազոտությունների արդյունքների եւ ծաղկասպիների ձեւավորման միջեւ կապը։ Անհրաժեշտ է ձեռնարկել միջոցներ իմունոլոգիական պարամետրերի եւ ծաղկասպիների առաջացման միջեւ կապի հաստատման համար։

91. Հումորալ իմունային պատասխանի գնահատումը պետք է ներառի չեզոքացնող հակամարմինների հայտնաբերումը եւ տիտրի որոշումը՝ ըստ համապատասխան առաջնային ստանդարտ նմուշի տրամաչափարկված համապատասխան աշխատանքային (երկրորդային) ստանդարտ նմուշի նկատմամբ ներբջջային հասուն վիրիոնի (intracellular mature virion, IMV) օգտագործմամբ։ Ցանկացած նոր տեխնոլոգիա օգտագործելու դեպքում (ներառյալ՝ իմունաֆերմետային անալիզի մեթոդիկաները), այն պետք է լինի վալիդացված հակամարմինների չեզոքացմանն ուղղված հետազոտությունների նկատմամբ, եւ պետք է ներառի IgG եւ IgM պատասխանների տարբերակված գնահատումը։

92. Բջջային իմունային պատասխանի գնահատմանն ուղղված հետազոտությունները պետք է ներառեն CD8 Т-բջիջների ակտիվության գնահատումը այնպիսի զգայուն մեթոդիկաների կիրառմամբ, ինչպիսիք են բջջային իմունիտետի ակտիվացումը՝ կենդանի վիրուսի օգտագործմամբ եւ գամմա ինտերֆերոնի արտադրմամբ (օրինակ՝ Elispot եւ հոսքային ցիտոմետրիայի մեթոդներով)։

6.3. Կլինիկական հետազոտությունների դիզայնը

Դեղաբանական հետազոտությունները

93. Առողջ մեծահասակ կամավորների ոչ մեծ խմբերում չհսկվող կլինիկական հետազոտությունները պետք է բավարար լինեն նոր պատվաստանյութի անվտանգության պրոֆիլի եւ իմունագենության նախնական նկարագրության համար։ Այնուամենայնիվ, նախակլինիկական արդյունքներով պայմանավորված, տվյալ փուլում կարող է առաջանալ համեմատական հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտություն՝ 1 մլ-ում ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի վիրուսի վահանիկների գոյացման տարբեր քանակությամբ միավորներ պարունակող պատվաստանյութերի (PFU/ml) օգտագործմամբ։

94. Հետազոտությունները պետք է անցկացվեն ծաղիկ հիվանդության դեմ նախկինում չպատվաստված կամավորների վրա։ Այն դեպքում, երբ առկա են կասկածներ, ենթարկվել է արդյոք կամավորը ծաղիկ հիվանդության դեմ պավաստանյութի վիրուսի կամ այլ օրտոպոկսվիրուսների ազդեվությանը, նրա համապատասխանութունն ընտրության նշված չափանիշին հաստատելու համար անհրաժեշտ է մինչեւ իմունիզացիա սկսելն անցկացնել CD4 Т-լիմֆոցիտների հայտնաբերման բարձր զգայուն իմունոլոգիական թեստեր (օրինակ՝ լիմֆոպրոլիֆերացիայի հետազոտություններ)։ Անհրաժեշտ է գործադրել բոլոր անհրաժեշտ ջանքերը, որպեսզի հետազոտությունից բացառել այն սուբյեկտներին, որոնց շրջանում առկա է ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի կենդանի ատենուիրացված վիրուս պարունակող պատվաստանյութի ներմուծմանն ի պատասխան կողմնակի ռեակցիաների զարգացման բարձր ռիսկ։ Հատուկ ուշադրություն է պետք դարձնել հետազոտությունից այն սուբյեկտների բացառմանը, որոնք բժշկական պատմության մեջ ունեցել են ցանկացած ատոպիկ մաշկաբորբի դեպքեր (ոչ միայն էկզեմա) եւ (կամ) որոնք հետազոտության պահին տառապում են ակտիվ մաշկային հիվանդությունից։

95. Տվյալ հետազոտությունները պետք է ունենան անհրաժեշտ մասշտաբ, որը թույլ կտա արտացոլել այն պատվաստվածների հնարավոր տոկոսը, որոնց շրջանում կձեւավորվեն ծաղկասպիներ։ Մաշկի առաջացած ցանկացած վնասվածքներ պետք է ամբողջությամբ նկարագվեն։ Պատվաստումից հետո մոտավորապես 4-6-րդ շաբաթում անհրաժեշտ է նաեւ ստանալ տյալներ իմունային պատասխանի վերաբերյալ՝ նմուշների հավաքմամբ։ Անհրաժեշտ է հիմնավորել տվյալ հետազոտություններում մասնակից կամավորների թիվն, ինչպես նաեւ իմունոլոգիական պարամետրերի գնահատում անցկացնելու ժամանակը։

Հաստատող հետազոտություններ

96. Տվյալ հետազոտություններով պետք է հաստատվի նոր պատվաստանյութի ազդեցությունը սուբյեկտների մեծ խմբերի վրա։ Ընդ որում, սուբյեկտների ընտրության չափանիշները պետք է համանման լինեն վաղ կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ կիրառվող ընտրության չափանիշներին։ Տվյալ հետազոտություններում որպես հարմար սուբյեկտ չի թույլատրվում ընդգրկել երեխաների եւ տարեց կամավորների։ Հետազոտությունից անհրաժեշտ է բացառել ցանկացած անձանց, որոնց շրջանում հաստատվել է ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի կենդանի ատենուիրացված վիրուսի ներմուծմանն ի պատասխան կողմնակի ռեակցիաների զարգացման բարձր ռիսկը։

97. Եթե մարդու մասնակցությամբ նախնական հետազոտությունների արդյունքում պարզվի, որ 1 մլ-ում ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի վիրուսի վահանիկների գոյացման տարբեր քանակությամբ միավորներ (PFU/ml) պարունակող պատվաստանյութերն անհրաժեշտ է հետազոտել մեծ թվով սուբյեկտների վրա, ապա պետք է ի նկատի ունենալ, որ տվյալ հետազոտությունները պետք է լինեն կրկնակի կույր ռանդոմիզացմամբ, PFU ներմուծվող դեղաչափի համաձայն։

98. Անհրաժեշտ է անցկացնել ռանդոմիզացված կրկնակի կույր հետազոտություն՝ գրանցված պատվաստանյութի համեմատ նոր պատվաստանյութի ոչ պակաս արդյունավետությունը ցուցադրելու նպատակով։ Անհրաժեշտ է հիմնավորել ոչ պակաս արդյունավետության սահմանի (դելտա) ընտրությունը։ Նոր արտադրանքի անվտանգության մասով ավելի ամբողջական տվյալներ ստանալու նպատակով թույլատրվում է օգտագործել չհավասարակշռված ռանդոմիզացում, որի դեպքում հետազոտության սուբյեկտների մեծամասնությունը ենթարկվում է չգրանցված նոր պատվաստանյութի ազդեցությանը։ Եթե հասանելի է համեմատության համար հարմար մեկից ավելի պատվաստանյութ, ապա համեմատական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել դրանցից միայն մեկով, հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ համեմատման պատվաստանյութի ընտրությունը հիմնավորված է (այդ դեպքում հաշվի են առնում այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են վիրուսային շտամի տիպը եւ դեղաչափը)։

99. Սույն գլխի 81-98 կետերում նկարագրված հետազոտությունների բոլոր տեսակներում, առնվազն, հետազոտւթյան սուբյեկտների մի մասի շրջանում՝ պայմանավորված ազդեցության ենթարկված կամավորների ընդհանուր թվով, անհրաժեշտ է անցկացնել իմունային պատասխանի տարբեր տեսակների լաբորատոր ուսումնասիրման տվյալների գնահատում։

Կլինիկական հետազոտությունները Միության մաքսային տարածքում եւ դրանից դուրս՝ համեմատման պատվաստանյութի բացակայության դեպքում

100. Պատվաստանյութերի կիրառումը, որոնք չեն համապատասխանում կենսաբանական դեղապատրաստուկների մշակմանը, ուսումնասիրմանը եւ արտադրությանը ներկայացվող պահանջներին, թույլատրվում է միայն արտակարգ իրավիճակների պայմաններում եւ Միության մաքսային տարածքում եւ դրա սահմաններից դուրս պատշաճ կերպով մշակված եւ արտադրված գրանցված պատվաստանյութերի բացակայության դեպքում։

Մշակվող (նպատակային) պատվաստանյութի հետազոտությունը համեմատման պատվաստանյութի հետ պարտադիր չէ հետեւյալ պայմանների կատարման դեպքում՝

Միության մաքսային տարածքում եւ դրա սահմաններից դուրս պատշաճ կերպով մշակված եւ արտադրված գրանցված պատվաստանյութերի բացակայություն

մշակվող (նպատակային) պատվաստանյութի համար «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության դրական գնահատական․

պոպուլյացիայում ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի շրջանառվող վիրուսի բացակայություն։

101. Ինչպես նշված է սույն գլխի 88 եւ 89 կետերում, ելնելով նախկին փորձից, ի սկզբանե ենթադրում են, որ պատվաստվածների 95 %-ի շրջանում պատվաստանյութը ներմուծման տեղում պետք է առաջացնի տարբերակիչ ծաղկասպիի գոյացում։ Չհսկվող կլինիկական հետազոտության պայմաններում անհրաժեշտ է հաշվարկել այն պատվաստվածների գնահատման տոկոսի ճշգրտությունը, որոնց շրջանում պետք է զարգանան ծաղկասպիներ։ Սուբյեկտների մոտավոր թիվը որոշելիս, որոնց ենթադրվում է ընգրկել հետազոտության մեջ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել նախակլինիկական հետազոտությունների տվյալները, եւ պատվաստվածների սպասվող տոկոսը (ելնելով նախորդ որոնողական հետազոտությունների արդյունքներից), որոնց շրջանում կզարգանան ծաղկասպիներ։

Կլինիկական հետազոտությունները Միության մաքսային տարածքում եւ (կամ) դրանից դուրս՝ համեմատման պատվաստանյութի առկայության դեպքում

102. Եթե առկա է հասանելի պատվաստանյութ եւ (կամ) մինչեւ նոր պատվաստանյութի կլինիկական մշակումը սկսելը կամ դրա վաղ փուլերում Միությունում գրանցված պատվաստանյութ, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել համեմատման հետազոտությունների համապատասխան տվյալները։ Նման հետազոտության համար համապատասխան համեմատման պատվաստանյութի ընտրությունը պետք է հավանության արժանացած լինի անդամ պետությունների լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) կողմից։

Ձեռքբերված իմունիտետի տեւողությունը

103. Ներկայումս բավարար չափով պարզված չէ վերապատվաստման անհրաժեշտությունը եւ դրա անցկացման օպտիմալ ժամանակն առաջնային պատվաստումից հետ։ Ընդ որում, նախկինում օգտագործվող պատվաստանյութերի համար առկա առաջարկությունները ոչ միշտ են ընդունելի նոր պատվաստանյութերի նկատմամբ։

104. Նոր պատվաստանյութի առաջնային գրանցման ժամանակ դրա գրանցման համար դիմումը թույլատրվում է ներկայացնել շատ ավելի շուտ՝ մինչ այն պահը, երբ կլրանա հետազոտվող պատվաստանյութի՝ հետազոտության սուբյեկտների մեծամասնության վրա ազդեցության պահից մեկ տարին։ Այդ կապակցությամբ իմունագենության հաստատող հետազոտությունների արձանագրություններում անհրաժեշտ է պլանավորել իմունային պատասխանի գնահատման կրկնակի լաբորատոր հետազոտությունների անցկացումն ավելի տեւական ժամանակ անց, առնվազն, հետազոտության սուբյեկտների սերտախմբում։ Սակայն, պայմանավորված ներկայումս տեղեկատվության ոչ բավարար լինելով, չի ենթադրվում, որ նշված արձանագրություններում պլանավորված կլինի պատվաստանյութի հաջորդող դեղաչափերի ներմուծումը։

105. Իմունային կարգավիճակի գնահատման անցկացման մանրամասն ծրագրերը պետք է ներկայացված լինեն գրանցման դոսյեի կազմում՝ պատվաստանյութի առաջնային գրանցման ժամանակ։ Տվյալ պլանների կատարումը դիմումատուի հետգրանցումային պարտավորությունների մի մասն է։

6.4. Անվտանգության գնահատումը

106. Ծաղիկ հիվանդության դեմ առաջին սերնդի մի քանի պատվաստանյութի անվտանգության պրոֆիլը լավ ուսումնասիրված է։ Գիտաբժշկական գրականության մեջ մանրամասն նկարագրված են տարբեր տեսակների ոչ ցանկալի ռեակցիաների զարգացման ռիսկի բացահայտված գործոնները։ Իմունագենության հետազոտություններում ընդգրկված սուբյեկտների քանակով պայմանավորված, անվտանգության գնահատման նպատակով, անհրաժեշտ է դրանց մեծ մասն ընդգրկել սուբյեկտների խմբում՝ հետազոտվող պատվաստանյութի անվտանգության գնահատման համար։ Հետազոտության նշված սուբյեկտների քանակի որոշման համար պատվաստանյութ արտադրողը պետք է հաշվի առնի ոչ ցանկալի ռեակցիաների գրանցված հաճախականության վերաբերյալ պատմական (անամնեստիկ) տվյալները։

107. Քանի որ նախագրանցումային հետազոտություններում ընդգրկված սուբյեկտների թիվը ոչ միշտ է բավարար հազվադեպ եւ շատ հազվադեպ, ինչպիսին է էնցեֆալիտը, կողմնակի երեւույթների հայտնաբերման հնարավորության համար, անվտանգության մասով ստացված տվյալների ծավալը պետք է լինի նշանակալի՝ առնվազն հազվադեպ ռեակցիաների հաճախականության գնահատման հնարավորության համար։ Անհրաժեշտ է գնահատել տվյալ ռեակցիաներով պատվաստվածների շրջանում ծաղկասպիների ձեւավորման բնութագրերը, ընդ որում իմունագենության մասով հետազոտությունների անցկացումը պարտադիր չէ։ Գրանցման համար դիմումի առաջնային ներկայացման պահին, անվտանգության գնահատման նպատակով հետագա հսկողության տեւողությունը հետազոտվող պատվաստանյութի ազդեցությանը ենթարկված հետազոտության բոլոր սուբյեկտների համար պետք է լինի 3 ամսից ոչ պակաս։ Նշված ժամանակաշրջանի պահպանումն անհրաժեշտ է նյարդատոքսիկության հնարավոր ուշ զարգացումը եւ զարգացող վակցինիայի դեպքերը հայտնաբերելու համար։

108. Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ նույնիսկ ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստման հայտնի բարդությունները (ինչպես կապված անմիջապես ատենուիրացված վիրուսի ռեպլիկացման հետ, այնպես էլ՝ չկապված) ոչ միշտ են ամբողջությամբ կանխատեսված եւ կանխարգելված պատվաստվողների հիվանդության պատմության հանգամանալից վերլուծության միջոցով։ Ներկայումս պատվաստանյութային-ասոցացված բարդությունների վալիդացված բուժման մեթոդներ առկա չեն։ Նման մեթոդների բացակայությունը նշված ցուցումների գլխավոր պատճառն է, որոնց համաձայն, կլինիկական հետազոտությունների սուբյեկտների ընդհանուր քանակը պետք է մնա մինիմալ անհրաժեշտ մակարդակի վրա։ Միեւնույն ժամանակ հետազոտությունների արձանագրություններում անհրաժեշտ է ներառել տեղեկատվություն անհետաձգելի բժշկական օգնության ցանկացած հնարավոր միջոցների մասին՝ ելնելով նման բարդությունների հաճախականության ու ընթացքի եւ հնարավոր արդյունավետ դեղապատրաստուկների հասանելիության վերաբերյալ արդիական տեղեկատվությունից։ Նման բարդությունների համար սպեցիֆիկ բուժում կիրառելու դեպքում, անհրաժեշտ է մանրամասն գրանցել ձեռնարկված թերապեւտիկ միջոցառումները, հետեւել եւ փաստաթղթավորել կլինիկական ելքերը։

109. Լրացուցիչ, պատվաստումից հետո երկարատեւ կամ ծանր տենդի (որը վիրեմիայի հավանական հատկանիշ է) դեպքում, անհրաժեշտ է հաստատել վիրեմիայի առկայությունը՝ օգտագործելով ճանաչված եւ (կամ) փորձարարական վիրուսոլոգիական մեթոդներ։ Նշված ախտանշաններով բուժառուների նկատմամբ անհրաժեշտ է սահմանել հանգամանալից հետագա հսկողություն։

6.5. Հետգրանցումային հետազոտություններ

110. Ծաղիկ հիվանդության դեմ երկրորդ սերնդի պատվաստնյութերի մշակման առանձնահատկություններով պայմանավորված, դրանց առաջնային գրանցումը պայմաններով շարունակվում է (բացառիկ դեպքերում) ընդհուպ մինչեւ դիմումատուի կողմից հետգրանցումային մշտադիտարկումի մասով իր պարտավորությունների կատարման ընթացքում շարունակվող բոլոր հետազոտությունների դրական ավարտը։

111. Քանի որ պատվաստումից հետո 3 ամսվանից ուշ չեն սպասվում պատվաստանյութային-ասոցացված կողմնակի երեւույթներ, անհրաժեշտ է պատվաստվածների ակտիվ մշտադիտարկում անցկացնել ավելի մեծ ժամանակահատվածում, որի տեւողությունը պետք է հիմնավորված լինի։ Հետազոտության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է պլանավորել իմունային պատասխանների տարբեր տեսակների նկատմամբ երկարատեւ հետագա հսկողություն (առնվազն պատվաստվածների սերտախմբում)։

112. Պատվաստվածների այն սերտախմբերում անցկացված հետազոտություններով պայմանավորված, որոնցում իրականացվել է իմունային պատասխանի նկատմամբ երկարատեւ հետագա հսկողություն, անհրաժեշտ է անցկացնել պատվաստվածների այդ սերտախմբի համեմատում այն կամավորների սերտախմբի հետ, որոնք չունեն ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի վիրուսի նկատմամբ հակամարմիններ։ Համեմատումն իրականացվում է ըստ պատվաստավածների տոկոսի, որոնց շրջանում ձեւավորվել են ծաղկասպիներ, եւ ըստ պատվաստվածների շրջանում իմունային պատասխանի տարբեր տեսակների ձեւավորման։

113. Եթե դա նախկինում չի արվել, պայմանավորված առողջ կամավորների շրջանում հետազոտությունների արդյունքներով, տվյալ փուլում հիմնավորված է առողջ երեխաների եւ տարեցների անվտանգության եւ իմունագենության հետազոտությունների անցկացումը։

114. Արտակարգ իրավիճակի դեպքում կարող է պահանջվել այն անձանց պատվաստումը, որոնց սովորական հանգամանքներում չեն իմունիզացնում ծաղիկ հիվանդության դեմ պատվաստանյութի կենդանի վիրուսով (օրինակ՝ հղի կանաց, իմունոդեֆիցիտով անձանց, որոնք տառապում են ալերգիկ հիվանդություններով)։ Հետազոտությունների արձանագրությունները պետք է մշակված լինեն այնպես, որ տվյալ սպեցիֆիկ իրավիճակում հավաքագրվեն այդ սուբյեկտների շրջանում ծաղկասպիների ձեւավորման, իմունագենության եւ անվտանգության վերաբերյալ բոլոր կարեւոր տվյալները։ Հաշվի առնելով այն հանգամանքները, որոնց պայմաններում պետք է իրականացվի այդ տվյալների հավաքագրումը, դիմումատուները պետք է մշակեն այդ արձանագրությունները անդամ պետությունների առողջապահության համակարգի մարմինների հետ համատեղ։»։

***(24-30 գլուխները լրաց. ԵՏՀԽ 04.07.23 թիվ 77)***

**Գլուխ 31. Մարդու սոմատիկ բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկների որակը, մշակման և ուսումնասիրության նախակլինիկական և կլինիկական ասպեկտները**

***(գլուխը լրաց. ԵՏՀԽ 22.01.25 թիվ 13)***

**1. Ընդհանուր դրույթներ**

1. Բարձր տեխնոլոգիաների կիրառմամբ պատրաստվող դեղապատրաստուկների, ներառյալ կենսունակ բջիջներ պարունակող դեղապատրաստուկների կիրառման եղանակով մի շարք հիվանդությունների բուժման նկատմամբ նոր թերապևտիկ մոտեցումները մշակվել են կենսաբանության, կենսատեխնոլոգիայի և բժշկության ոլորտում նվաճումների հիման վրա, որոնք պահանջում են այդ դեղապատրաստուկների շրջանառության կարգավորման նկատմամբ ընդհանուր մոտեցումներ։ Բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկներն օժտված են հատկապես առողջապահության համակարգի չբավարարված բժշկական պահանջմունքներին վերաբերող տարբեր հիվանդությունների բուժման հարցում մեծ ներուժով։

2. Մարդու սոմատիկ բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկները (այսուհետ՝ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկներ) հետերոգեն են՝ բջիջների ծագման և տեսակի, ինչպես նաև պատրաստուկի բարդության տեսանկյունից։ Դրանց կազմում բջիջները լինում են տրված որոշակի ֆիզիոլոգիական գործառույթ կատարող՝ ինքնավերականգնվող ցողունային բջիջներ, առավել կոմիտացված նախաբջիջներ (պրոգենիտոր բջիջներ) և տերմինալ տարբերակված բջիջներ։ Բջիջներն ունեն սեփական (աուտոլոգիական) կամ ալոգեն ծագում։ Մի շարք դեպքերում այդ բջիջները լինում են գենետիկորեն մոդիֆիկացված։ Բջիջներն օգտագործվում են ինքնուրույն, կենսամոլեկուլների կամ մյուս քիմիական նյութերի հետ համալիր կամ ինքնուրույն՝ որպես բժշկական արտադրատեսակներ (համակցված բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկներ) դիտարկվող կառուցվածքային նյութերի (սկաֆոլդների, կարկասների, մատրիքսների և այլնի) հետ համակցությամբ։

3. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկներին են դասվում բոլոր հետևյալ հատկանիշներն ունեցող դեղապատրաստուկները՝

ա) պարունակում են արտադրական պրոցեսում մշակման (մանիպուլյացիաների) ենթարկվող և այդ թվում՝ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման համար նախատեսված՝ ալոգեն կամ աուտոլոգիական ծագման՝ մարդու կենսունակ բջիջներ․

բ) գտնվում կամ չեն գտնվում ոչ բջջային բաղադրիչների հետ համակցության մեջ․

գ) այդ դեղապատրաստուկների կազմում բջիջները գենետիկորեն մոդիֆիկացված են կամ գենետիկորեն մոդիֆիկացված չեն։

**2. Կիրառության ոլորտը**

4. Սույն գլխի դրույթները կիրառվում են տարբեր սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների, այդ թվում՝ համակցված պատրաստուկների նկատմամբ։ Մշակման և գնահատման պլանների հիմնավորման նպատակով հայտատուն իրավունք ունի՝ որպես ռիսկերի կառավարման պլանի մշակման համար հիմք, օգտագործելու ռիսկ-կողմնորոշված մոտեցում։

Սույն գլխի դրույթները կիրառվում են միայն գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների բջջային բաղադրիչի նկատմամբ։

Սույն գլխի դրույթները նույնպես կիրառվում են մարդու ոչ կենսունակ բջիջների և բջիջների ֆրագմենտների հիմքով դեղապատրաստուկների նկատմամբ։

5. Սույն գլխի դրույթները չեն կիրառվում քսենոգեն բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկների նկատմամբ։

6. Սույն գլուխը պարունակում է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մշակման արտադրության և որակի հսկողության, ինչպես նաև նախակլինիկական և կլինիկական մշակման մասով ցուցումներ՝ ներառյալ սոմատիկ բջիջներով թերապիայի համար դեղապատրաստուկները և հյուսվածքային ինժեներիայի դեղապատրաստուկները։ Սույն գլխի դրույթները տարածվում են գրանցման համար հայտագրված դեղապատրաստուկների վրա։ Կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը նախաձեռնող հայտատուները պետք է հաշվի առնեն սույն գլխի դրույթները։

7. Սույն գլխի 4-7-րդ բաժիններում դիտարկվում են բոլոր ելանյութերի գնահատման չափանիշները և մեթոդները, արտադրական պրոցեսի նախագծումը և վալիդացումը, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների բնութագիրը, որակի հսկողության հարցերը, մշակման, հետագծելիության և որակի վերահսկողության ծրագրերը, ինչպես նաև համադրելիության հետազոտության հարցերը։ Որպես համակցված պատրաստուկների բաղադրիչ` ներկայացված են սկաֆոլդների, մատրիքսների, բժշկական արտադրատեսակների, կարկասների մասով ցուցումները։

8. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների նկատմամբ ոչ միշտ են կիրառելի ավանդական դեղաբանական և թունաբանական նախակլինիկական հետազոտությունները։ Այս առնչությամբ գլխում բերված են կոնցեպցիան ստուգելու և դեղաբանական ու թունաբանական ազդեցությունները պարզելու համար անհրաժեշտ նախակլինիկական հետազոտությունների մասով ցուցումներ, որոնք թույլ են տալիս կանխատեսել մարդու՝ թերապիայի նկատմամբ պատասխանը։

9. Քանի որ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների կլինիկական մշակումը կապված է որոշակի բարդությունների հետ, ապա սույն գլխում բերվում են դեղադինամիկ և դեղակինետիկ հետազոտությունների, դեղաչափերի ընտրության, կլինիկական արդյունավետության և անվտանգության մասով հետազոտությունների անցկացման վերաբերյալ ցուցումներ, նկարագրվում են հարցեր, որոնք անհրաժեշտ է դիտարկել այդ պատրաստուկների դեղազգոնության և ռիսկերի կառավարման պլանի մասով։

10. Սույն գլուխն անհրաժեշտ է դիտարկել Գրանցման և փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածի IV բաժնի հետ համատեղ։ Մարդու բջիջների դոնացիան, նախապատրաստումը և փորձարկումները պետք է բավարարեն սույն կանոնների 19-րդ և 20-րդ գլուխներում նշված դոնացիաներին ներկայացվող պահանջները։

**3. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մշակման և արտադրության հետ կապված ռիսկերի վերլուծություն**

11. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների ներմուծման հետ կապված՝ առաջացող ռիսկը պայմանավորված է բջիջների ծագմամբ, արտադրական գործընթացով, ոչ բջջային բաղադրիչներով և կոնկրետ թերապևտիկ նշանակությամբ։ Տարբեր սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկները կարող են պացիենտների, բժշկական անձնակազմի կամ ընդհանուր պոպուլյացիայի համար ռիսկի տարբեր մակարդակներ ներկայացնել։ Այս կապակցությամբ մշակման պլանը և ուսումնասիրության մասով պահանջներն անհրաժեշտ են անհատական կարգով հարմարացնել՝ կիրառելով բազմագործոն՝ ռիսկ-կողմնորոշված մոտեցում (Գրանցման և փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածի դրույթներին համապատասխան)։

12. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մշակման սկզբում կարելի է կատարել ռիսկի սկզբնական վերլուծություն՝ հիմնվելով պատրաստուկի տեսակի մասին առկա գիտելիքների և դրա պլանավորվող նշանակության վրա։ Հայտատուն պարտավոր է թարմացնել վերլուծությունը սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կենսապարբերաշրջանի ընթացքում՝ ռիսկի առավել խորը բնութագրի համար տեղեկությունների հավաքագրմանը զուգահեռ։

13. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մշակումը հիմնավորելու նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել ռիսկերի համակողմանի վերլուծություն։ ՝ Դեղազգոնության գործելակերպի կանոններին համապատասխան՝ այն նույնպես պետք է հիմք ծառայի ռիսկերի կառավարման պլանի պատրաստման համար։ Մասնավորապես՝ ռիսկերի համակողմանի վերլուծության արդյունքներն օգտագործվում են՝

ա) դեղապատրաստուկի որակի և անվտանգության հետ կապված ռիսկի գործոնների բացահայտման համար․

բ) նախակլինիկական և կլինիկական մշակման ժամանակ պահանջվող տվյալների ծավալի և ստացման նպատակի սահմանման համար․

գ) ռիսկերի նվազեցման մասով գործողությունների անհրաժեշտությունը սահմանելիս․

դ) դեղազգոնության պլանում նշված ռիսկերի կառավարման մասով հետգրանցումային գործողությունները սահմանելիս։

14. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ընդհանուր ռիսկը գնահատելիս անհրաժեշտ է օգտագործել ռիսկի հետևյալ ընդհանուր չափանիշները՝

ա) բջիջների ծագումը (աուտոլոգիական կամ ալոգեն).

բ) բջիջների՝ պրոլիֆերացման (բազմացման) և (կամ) տարբերակման ունակությունը․

գ) բջիջների՝ իմունային պատասխան առաջացնելու ունակությունը (որպես թիրախ կամ էֆեկտոր)․

դ) բջիջների վրա մանիպուլյացիայի աստիճանը (*in vitro* կամ *ex vivo* կուլտիվացում, ակտիվացում, տարբերակում, գենետիկ մոդիֆիկացում կամ կրիոկոնսերվացում)․

ե) սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ներմուծման եղանակը (օրինակ՝ *ex vivo*-պերֆուզիա, տեղային կամ համակարգային վիրահատություն)․

զ) էքսպոզիցիայի կամ կուլտիվացման տևողությունը (կարճաժամկետից մինչև երկարաժամկետը) կամ բջիջների կյանքի տևողությունը․

է) սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համակցված կազմը (բջջի կազմում և կենսաակտիվ մոլեկուլներ կամ կառուցվածքային նյութեր)․

ը) համանման սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մասին կլինիկական տվյալների և դրանց կիրառման փորձի հասանելիությունը․

թ) սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնույթով և տեսակով պայմանավորված ռիսկի այլ չափանիշներ։

**4. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների որակին և արտադրությանը ներկայացվող պահանջները**

15. Սույն բաժնում նկարագրվում են բջիջների և հյուսվածքների նախապատրաստումից հետո արտադրողների գործողությունները։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների արտադրությունը պետք է համապատասխանի Արտադրական գործելակերպի կանոններին։

16. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը կազմված է ինժեներիայի (մանիպուլյացիայի) ենթարկված բջիջներից և (կամ) հյուսվածքներից։

17. Լրացուցիչ նյութերը (օրինակ՝ կարկասները, սկաֆոլդները, մատրիքսները, բժշկական արտադրատեսակները, կենսանյութերը, կենսամոլեկուլները և (կամ) այլ բաղադրիչներ)՝ որպես մանիպուլյացիայի ենթարկված բջիջների բաղադրիչ մաս համակցման դեպքում, դրանք համարվում են ակտիվ դեղագործական բաղադրիչ մաս և ճանաչվում են որպես ելանյութեր, ընդ որում՝ չհամարվելով որպես կենսաբանական ծագման նյութեր։

18. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկները հաճախ պարունակում են կամ բաղկացած են սահմանափակ ծավալի բջջային նյութից, և դրանցից շատերը նախատեսված են պացիենտի համար սպեցիֆիկ կարգով կիրառման համար։ Դա կարող է առաջացնել յուրաքանչյուր ուսումնասիրվող պատրաստուկի որակի հսկողության մասով փորձարկումների պլանավորմանը վերաբերող որոշակի խնդիրներ։ Քանի որ սույն գլուխը ներառում է տարբեր սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկներ, ապա դիտարկվող գործընթացների բարդությունը կարող է ուժեղ տատանվել։ Այն դեպքում, երբ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մեջ ելանյութը, ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը և դեղապատրաստուկը սերտորեն կապված են միմյանց հետ կամ գրեթե նույնական են, ստորև թվարկված առանձին պահանջներ չեն կիրառվում։ Այդ դեպքերում անհրաժեշտ է հաշվի առնել միայն սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների տվյալ ենթախմբի համար համապատասխան բաժինները և պահանջները։

**4.1. Ելանյութեր և հումք**

19. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատաստուկների արտադրական պրոցեսը, որպես կանոն, չի նախատեսում վերջնական մանրէազերծումը, մաքրման փուլերը, վիրուսների հեռացման և (կամ) ապաակտիվացման փուլերը։ Այս կապակցությամբ մարդկային կամ կենդանական ծագման բոլոր նյութերի համար արտադրողը պետք է իր փաստաթղթերում սահմանի ելանյութի ստացման աղբյուրներին, դրա մատակարարներին ներկայացվող պահանջները և ելքային հումքի ու ելանյութերի նկատմամբ դրանց նպատակային նշանակությանը համապատասխան կիրառելիության չափանիշները։

**4.1.1. Բջիջներ**

20. Մեկ դոնորից կամ դոնորների խմբից դոնորային բջջանյութը մշակումից հետո կարող է լինել՝

ա) սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկում անմիջականորեն օգտագործվող առաջնային բջիջների մեկ իզոլյատ.

բ) մինչև սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մեջ օգտագործելը՝ մի քանի պասաժների ընթացքում կուլտիվացվող առաջնային բջիջներ.

գ) բջիջների գլխավոր և աշխատանքային բանկերից բաղկացած՝ բջիջների բանկերի համակարգից բջիջներ։

21. Առանց բջիջների նպատակային վերջնական հատկությունների որևէ խախտման՝ դրանց պատշաճ պահպանման և դուրսբերման նպատակով, անհրաժեշտ է ստեղծել բջիջների պահման պատշաճ կերպով հսկվող համակարգ։ Պահպանման պայմանները պետք է օպտիմալացվեն բջիջների կենսունակության, դրանց կոնցենտրացիայի, մաքրության, մանրէազերծության և գործառութայնության ապահովման համար։ Նույնականացումը (իսկությունը) պետք է հաստատվի համապատասխան գենոտիպային և (կամ) ֆենոտիպային մարկերներով, իսկ իսկության այդ մարկերները կրող բջիջների մասնաբաժինը գնահատվում է որպես բջիջների նպատակային համախմբի հատկանիշ։

**Առաջնային բջիջներ**

22. Դոնորության, նախապատրաստման և փորձարկման նկատմամբ հատուկ պահանջները սահմանված են օրգանների և հյուսվածքների, ինչպես նաև արյան և դրա բաղադրիչների դոնորության ոլորտում անդամ պետությունների օրենսդրությամբ։

23. Արտադրողն իր փաստաթղթերում պետք է հստակ նկարագրի և հիմնավորի դոնորների թեկնածուների ընդգրկման կամ բարձր ռիսկ ներկայացնող կամ այլ պատճառներով անհամապատասխան դոնորի թեկնածուների բացառման համար իր կողմից օգտագործվող ընթացակարգերը և ստանդարտները։ Եթե անհրաժեշտ է տարբեր դոնորներից բջիջներ միավորել, ապա ռիսկերի վերլուծության մեջ պետք է հաշվի առնվի այն բանի հնարավորությունը, որ ալոգեն բջիջների համախմբերի միավորումը կարող է ռեցիպիենտի մեջ բարձրացնել անցանկալի իմունոլոգիական ռեակցիաների առաջացման ռիսկը և բացասաբար անդրադառնա դեղապատաստուկի թերապևտիկ արդյունավետության վրա։ Բացի այդ՝ բջիջների միավորումը կարող է բարձրացնել հիվանդությունների փոխանցման ռիսկը։ Բջիջների և հյուսվածքների աղբյուրի բնույթով պայմանավորված՝ անհրաժեշտ է նաև հաշվի առնել և վերացնել ռիսկի այլ գործոններ, օրինակ՝ նախորդող ճառագայթահարումը։

24. Սոմաթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մեջ օգտագործման համար բջիջների ստացման դեպքում անհրաժեշտ է ունենալ ըստ բջիջների տեսակի հարմարեցված հատուկ մանրէակենսաբանական սքրինինգային ծրագիր՝ փորձարկման վալիդացված մեթոդիկաներով, որոնցով հնարավոր է բավական զգայունությամբ մարդու ինֆեկցիոն ագենտներ բացահայտել և, որոնք հաշվի են առնում միջավայրի այն բաղադրիչները, որոնք կարող են ազդել փորձարկման արդյունքների վրա (օրինակ՝ հակաբիոտիկներ): Եթե բջիջներն ստացվում են ոչ առողջ հյուսվածքներից, ապա, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի նպատակային նշանակությանը համապատասխան, դրա համար անհրաժեշտ է հատուկ կիրառելիության չափանիշներ սահմանել։

25. Որոշակի օրգանի կամ հյուսվածքների համար կիրառելիության չափանիշների սահմանման համար պարամետրերը պետք է նշվեն՝ հաշվի առնելով այնպիսի ընդհանուր ասպեկտներ, ինչպիսիք փոխադրման և պահպանման պայմաններն են։

26. Աուտոլոգիական դոնացիայի դեպքում անհրաժեշտ է հիմնավորել ելանյութի փորձարկումների ռեժիմը՝ հաշվի առնելով աուտոլոգիական կիրառումը։

27. Մի քանի պացիենտներին ներմուծման համար ալոգեն առաջնային բջիջների հավաքման և կուլտիվացման դեպքում անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով սահմանել բջիջների խմբաքանակի (սերիայի) բնութագրերը։ Բջիջների յուրաքանչյուր նոր խմբաքանակի (սերիայի) նկատմամբ անհրաժեշտ է կիրառել բնութագրերի գնահատման նույն ծրագիրը։

**Ստեղծված բջջային գծերի համար բանկերի համակարգերը**

28. Բջջային գծերն օգտագործելիս անհրաժեշտ է բոլոր հնարավոր դեպքերում ձևավորել բջիջների գլխավոր բանկ և բջիջների աշխատանքային բանկ, որոնց բնութագրերը դրանց կայունության պահպանման համար բավարար աստիճանով են սահմանված։ Բջիջների բանկի ձևավորումը, դրա բնութագրերի սահմանումը և դրա փորձարկումները պետք է անցկացվեն սույն կանոնների 1 գլխին համապատասխան։

**4.1.2. Այլ նյութեր, ռեագենտներ և օժանդակ նյութեր**

29. Բջիջների հավաքման, ընտրության, կուլտիվացման կամ նույնիսկ գենետիկական կամ ֆենոտիպային ձևափոխման համար պահանջվում են տարբեր նյութեր (օրինակ՝ այլ բջիջներ, ֆերմենտներ, հակամարմիններ, ցիտոկիններ, շիճուկներ և հակաբիոտիկներ)։ Նշված նյութերի հետ շփումը նույնպես կարող է ազդել դեղապատրաստուկի որակի, անվտանգության և արդյունավետության վրա։ Արդյունքում՝ բջիջների հավաքման, ընտրության, կուլտիվացման, գենետիկական կամ ֆենոտիպային ձևափոխման գործընթացում օգտագործվող յուրաքանչյուր նյութ պետք է հստակ նշվի և գնահատվի ենթադրվող օգտագործման համար դրա պիտանիության մասով։ Անհրաժեշտ է ապահովել այդ նյութերում մանրէային էնդոտոքսինների մանրէակենսաբանական մաքրությունը և ցածր պարունակությունը։

30. Ենթադրվող օգտագործման համար պիտանիությունը պետք է գնահատվի և (կամ) վալիդացվի այն նյութերի համար, ներառյալ բջիջները, որոնք օգտագործվում են որպես աճի և ադհեզիայի օժանդակում (օրինակ՝ սնուցող (ֆիդերային) բջիջներ)։

31. Սնուցող միջավայր ավելացվող այդ կենսաբանորեն ակտիվ նյութերի որակը, ինչպես օրինակ՝ աճի գործոնները, ցիտոկինները և հակամարմինները, անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել իսկության, մաքրության, մանրէազերծության և կենսաբանական ակտիվության, ինչպես նաև կողմնակի ագենտների բացակայության մասով։ Անհրաժեշտ է նվազեցնել նման նյութերի օգտագործումը և խուսափել գերզգայունացնող (սենսիբիլացնող) ներուժով օժտված ռեագենտների (հումքի), օրինակ՝ b-լակտամային հակաբիոտիկների օգտագործումից։

32. Վիրուսային անվտանգության գնահատան հարցերի առնչությամբ անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն կանոնների 2-րդ և 4-րդ գլուխների դրույթները։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի արտադրության ժամանակ օգտագործվող՝ կենդանական կամ մարդկային ծագման յուրաքանչյուր նյութի մասով անհրաժեշտ է պահպանել Միության դեղագրքում շարադրված սկզբունքները, իսկ դրանում բացակայության դեպքում ՝ անդամ պետությունների դեղագրքերում շարադրվածները։

33. Անհրաժեշտ է միջոցներ ձեռնարկել՝ ուղղված սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի (ՍԷ) ագենտներով կոնտամինացիայի ռիսկի նվազեցմանը։

34. Եթե դա արդարացված է սոմաթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ստացման կազմով և եղանակով, ապա դրա որակի գնահատման և դրա արտադրության ժամանակ անհրաժեշտ է կիրառել սույն կանոնների 5.1, 5.2 և 10-րդ գլուխների դրույթները։

35. Եթե ելքային հումքը (և ելանյութերը), ռեագենտները և (կամ) օժանդակ նյութերը նշված են Միության դեղագրքում, ապա անհրաժեշտ է նշել համապատասխան հղումները սոմաթերապևտիկ դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում։

36. Մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութերի մասով անհրաժեշտ է նույնպես ավելացնել հետևյալ տեղեկությունները՝

ա) մարդուց ստացվող նյութերը (օրինակ՝ ալբումին, իմունոգլոբուլիններ) անհրաժեշտ է գնահատել դրանց պիտանիության մասով արյան պլազմայից ստացվող դեղապատրաստուկների նկատմամբ կիրառվող եղանակին նույնական եղանակով՝ սույն կանոնների 19-րդ և 20-րդ գլուխներին համապատասխան։

Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այլընտրանքային սինթետիկ ռեագենտների օգտագործման հնարավորությունը։ Եթե սնուցող միջավայրի համար պահանջվում է պլազմա, ապա ալոգեն շիճուկի փոխարինման նպատակով օգտագործվում է հնարավորինս նույն դոնորի շիճուկը, որից վերցվել են բջիջները․

բ) կենդանիներից ստացվող նյութերը։ Կենդանական ծագման բջիջներ կամ հյուսվածքներ օգտագործելիս (օրինակ՝ որպես օժանդակ բջիջներ) անհրաժեշտ է հետևել քսենոգեն բջիջներով թերապիայի համար դեղապատրաստուկների մասով ցուցումներին։

Կենդանական ծագման ռեագենտները կարող են պարունակել ինֆեկցիոն ագենտներ և բարձրացնել ռեցիպիենտի՝ անցանկալի իմունոլոգիական պատասխանների առաջացման հաճախականությունը։ Եթե կիրառելի է, անհրաժեշտ է խուսափել կենդանական ծագման ռեագենտների օգտագործումից և փոխարինել դրանք այլ՝ սահմանված կազմով ռեագենտներով (օրինակ՝ բուսական ծագման կամ ռեկոմբինանտային)։

Ցլի շիճուկի օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է պահպանել սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի մասով նախազգուշության միջոցները։ Օպտիմալ է համարվում ճառագայթված շիճուկների և (կամ) այլընտրանքային սինթետիկ միջավայրերի օգտագործումը։

Այլ տեսակի կենդանիներից նյութերի վիրուսային անվտանգության մասով փորձարկումներ անցկացնելիս անհրաժեշտ է գնահատել կողմնակի ագենտների առկայությունը, որոնց առկայության մասով կաթնասունների համար անասնաբուժական պատվաստանյութերի արտադրության և հսկողության նկատմամբ ընդհանուր և տեսակին մասնահատուկ պահանջների շրջանակներում պետք է անցկացվեն փորձարկումներ՝ սույն կանոնների 2-րդ գլխի և 21-րդ գլխի 3-րդ աղյուսակի պահանջներին համապատասխան։

գ) գենաթերապևտիկ դեղապատրաստուկների ելանյութերի կիրառման մասով հատուկ ցուցումները։ Եթե բջիջները գենետիկորեն մոդիֆիկացված են, ապա որակի հսկողության, դեղապատրաստուկի բնութագրի և գեների տեղափոխման համար վեկտորների նախակլինիկական հետազոտությունների մասով տեղեկատվությունը նշվում է սույն կանոնների 32-րդ գլխի դրույթներին համապատասխան։ Ձևափոխված բջջային համախմբերն անհրաժեշտ է վերլուծել նոր ձեռք բերված բնութագրերի բավարար և վերարտադրվող դրսևորման մասով։ Անհրաժեշտ է առանձնակի ուշադրություն դարձնել բջիջներով արտադրվող գենային արտադրանքի էքսպրեսիայի մակարդակին և տևողությանը, ինչպես նաև որակին։ Եթե կիրառելի է և գործնականում իրագործելի է, ապա բջիջների նոր բնութագրերը պետք է սահմանվեն որակապես և պարբերաբար հսկվեն արտադրողի կողմից։

**4.2. Համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների կազմում մատրիքսների, բժշկական արտադրատեսակների, սկաֆոլդների և կարկասների օգտագործման մասով հատուկ ցուցումները**

37. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկները կարող են ներառել կառուցվածքային բաղադրիչներ, որոնք անկախ ձևով բժշկական արտադրատեսակներ են։ Նման արտադրատեսակները պետք է բավարարեն բժշկական արտադրատեսակների շրջանառության ոլորտում Միության մարմինների ակտերի և անդամ պետության օրենսդրության պահանջներին՝ նշված ակտերով չկարգավորված մասով, իսկ դրանց մասին տեղեկատվությունը պետք է նշել դեղապատրաստուկի գրանցման հայտում։ Բժշկական արտադրատեսակի գրանցման հավաստագրի առկայության դեպքում անհրաժեշտ է ներառել դրա մասին տեղեկությունները դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկները նույնպես կարող են ներառել բժշկական արտադրատեսակներ չհամարվող կառուցվածքային բաղադրիչներ։ Բոլոր կառուցվածքային բաղադրիչներն անհրաժեշտ է մանրամասն բնութագրել և գնահատել դրանց պիտանիությունը նպատակային նշանակության համար՝ Գրանցման կանոնների թիվ 1 հավելվածի պահանջներին, սույն գլխի 4.4 ենթաբաժնին և 5–րդ բաժնին համապատասխան։

38. Անհրաժեշտ է գրանցման դոսյեում ներկայացնել բջիջներին որպես լրացում կամ դրանց հետ համակցությամբ օգտագործվող ցանկացած մատրիքսի, թելքի, հատիկի կամ այլ նյութի նկարագրությունը և հաստատել դրանց կառուցվածքը և գործառույթը քիմիական, կենսաբանական, ֆիզիկական (օրինակ՝ կառուցվածք և դեգրադացում) և մեխանիկական հատկություններով։ Լրացուցիչ կենսաակտիվ մոլեկուլների ներառումն անհրաժեշտ է նույնպես նկարագրել գրանցման դոսյեում և գնահատել դրանց ազդեցությունը։

**4.3. Արտադրական գործընթացը**

39. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի հատկությունների հաստատունությունն ապահովելու նպատակով՝ անհրաժեշտ է մանրակրկիտ պլանավորել և վալիդացնել դրա արտադրական գործընթացը։ Անհրաժեշտ է ձևակերպել և հիմնավորել արտադրական գործընթացի փուլերի մասով պահանջները։

40. Անհրաժեշտ է ներկայացնել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և սոմաթերապևտիկ դեղապատրաստուկի արտադրության մանրամասն նկարագրությունը։ Անհրաժեշտ է նկարագրել բջիջների մշակման համար անհրաժեշտ մանիպուլյացիայի տեսակը և բջիջների ֆիզիոլոգիական գործառույթը։ Անհրաժեշտ է կազմել ամբողջ գործընթացի բլոկ-սխեմա՝ սկսած կենսաբանական հեղուկներից, հյուսվածքից կամ օրգանից կամ բջիջների բանկից՝ նշելով կրիտիկական փուլերը և միջանկյալ արտադրանքը (օրինակ՝ բջիջների միջանկյալ սերիաները), ինչպես նաև աշխատանքային պարամետրերը, ներարտադրական հսկողությունները և կիրառելիության չափանիշները։ Բջիջներից և մատրիքսներից, բժշկական արտադրատեսակներից, սկաֆոլդներից կամ կարկասներից բաղկացած համակցված դեղապատրաստուկների արտադրությունը պահանջում է լրացուցիչ դիտարկում «բջիջներ-մատրիքս» փոխազդեցության և այդ փոխազդեցության հետ կապված դեղապատրաստուկի որակի ապահովման հարցերի դիրքերից։ Անհրաժեշտ է առանձին վերլուծել կենսաքայքայվող նյութերի ազդեցությունը, որոնք կարող են սոմաթերապևտիկ դեղապատրաստուկի արտադրության ժամանակ կամ ներմուծումից հետո բջիջների համար շրջակա պայմանների փոփոխության ներուժ ունենալ (օրինակ՝ pH-ի ավելացում)։

41. Անհրաժեշտ է տեղեկություններ ներկայացնել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի արտադրական պրոցեսի ժամանակ նյութերի փոխադրման համար օգտագործվող ընթացակարգերի մասին՝ ներառյալ փոխադրման և պահպանման պայմանների մասին տեղեկությունները, ինչպես նաև արտադրության փուլերի միջև ընդմիջման ժամանակը։

42. Արտադրական գոտին պետք է ֆիզիկապես առանձնացված լինի նյութի նախապատրաստման գոտուց։ Եթե միևնույն արտադրական գոտում մշակվում և պահվում են հյուսվածքների և բջիջների հիմքով տարբեր դեղապատրաստուկներ, ապա արտադրության յուրաքանչյուր փուլում առկա է խաչաձև կոնտամինացման բարձր ռիսկ (օրինակ՝ արտադրական սարքավորումների կամ պահման համար կոնտեյներների միջոցով (օրինակ՝ հեղուկ ազոտով անոթներ)), և այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է նախատեսել խաչաձև կոնտամինացման կանխարգելման համար հսկողության պատշաճ միջոցներ։

43. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների արտադրության մեջ օգտագործվող սարքավորումները և տարածքները ասեպտիկ արտադրության համար պետք է լինեն պիտանի և որակավորված։ Արտադրության մեջ բոլոր հնարավոր դեպքերում անհրաժեշտ է օգտագործել հատկացված, արտադրանք-սպեցիֆիկ կամ մեկանգամյա օգտագործման սարքավորումներ։

**4.3.1. Բջիջների նախապատրաստման ընթացակարգերը**

44. Բջիջների նախապատրաստման բոլոր ընթացակարգերն անհրաժեշտ է հիմնավորել դրանց նպատակային նշանակության տեսանկյունից։

45. Անհրաժեշտ է խուսափել բջիջների կամ հյուսվածքների հետ ոչ պատշաճ վարվելուց և դրանց ոչ ճիշտ մշակումից, քանի որ դա կարող է վնասել կամ խախտել բջիջների ամբողջականությունը և (կամ) գործառութային ակտիվությունը՝ դրանով իսկ հանգեցնելով թերապևտիկ անարդյունավետության։ Մանրէակենսաբանական հսկողությունը բոլոր սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների արտադրության և որակի գնահատման գործընթացի հսկողության հիմնարար տեսակետն է։ Եթե իրագործելի է, ապա արտադրության ընտրված փուլերում անհրաժեշտ է իրականացնել բջիջների *in vitro* կուլտիվացման մշտադիտարկում։ Կուլտուրան անհրաժեշտ է ստուգել ցանկացած մանրէային կոնտամինացման մասով՝ բջիջների կուլտիվացման ընթացակարգին և աճի բնութագրերին համապատասխան։

46. Համապատասխան հսկողությունները կատարելուց և (կամ) ներմուծելուց հետո կենսաբանական հեղուկը (հյուսվածքը, օրգանը) թույլատրվում է ենթարկել հետևյալ մանիպուլյացիաների՝

ա) օրգանների կամ հյուսվածքների դիսոցիացիա։ Անհրաժեշտ է նկարագրել և վալիդացնել օրգանից կամ հյուսվածքից բջիջների ստացման ընթացակարգը (ֆերմենտի տեսակի, միջավայրերի և այլնի տեսանկյունից)։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել հյուսվածքի նկատմամբ կիրառվող դեզինտեգրման աստիճանը՝ պահպանելու բջջային պատրաստուկի պլանավորվող գործառութային ամբողջականությունը և նվազեցնելու պատրաստուկում բջջային խառնուկները (բջջային մնացորդը, բջիջների այլ տեսակներով խաչաձև կոնտամինացումը)․

բ) հետաքրքրող բջջային համախմբի առանձնացումը։ Անհրաժեշտ է նկարագրել հետաքրքրող բջջային համախմբի առանձնացման և (կամ) մաքրման համար օգտագործվող ցանկացած ընթացակարգ։ Դրա արդյունավետությունը դիտարկվում է նպատակային նշանակության հետ համատեղ, իսկ մեթոդը (մեթոդները) պետք է վալիդացվեն․

գ) բջիջների կուլտիվացումը։ Բջիջների *in vitro* կուլտիվացման ժամանակ անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել առանձնացված բջիջների ընդունելի աճի ապահովմանը և դրանց հետ մանիպուլյացիային։ Պահպանելու բջիջների ամբողջականությունը և գործառութային ակտիվությունը վերահսկելու համար անհրաժեշտ է ճիշտ պլանավորել արտադրության փուլերը։ Ցանկացած մանիպուլյացիայի ընթացակարգ անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել արտադրության մասով փաստաթղթերում և իրականացնել հատուկ հսկողությունների կիրառմամբ արտադրական պրոցեսների մանրակրկիտ մշտադիտարկում։ Անհրաժեշտ է հստակ սահմանել և վալիդացնել բջիջների կուլտիվացման տևողությունը և բջիջների պասաժների առավելագույն թիվը։ Անհրաժեշտ է՝ սույն կանոնների 1-ին գլխին համապատասխան, որոշել բջիջների առաջնային կուլտուրաների, ձևավորված բջջային գծերի և ածանցյալ բջջային կլոնների գենոտիպային և ֆենոտիպային նշանակալի բնութագրերը, ինչպես նաև որոշել դրանց կայունությունը կուլտուրայի կյանքի տևողության տեսանկյունից։ Անհրաժեշտ է հաստատել բջիջների կուլտիվացման գործընթացի հաստատունությունն ու վերարտադրելիությունը և օպտիմալացնել կուլտիվացման պայմանները՝ ներառյալ կուլտիվացման միջավայրերը և տևողությունը՝ բջիջների առաջարկվող կլինիկական (թերապևտիկ) գործառույթի տեսանկյունից։

Անհրաժեշտ է առանձին դիտարկել բջիջների աճի պոտենցիալը՝ ի պատասխան աճի գործոնների, քանի որ բջիջների ենթապոպուլյացիաները կարող են առավելություն ձեռք բերել աճի ընթացքում՝ *in vitro* կուլտիվացման որոշակի պայմաններում․

դ) բջիջների մոդիֆիկացում։ Բջիջների վրա կարելի է ներգործել տարբեր մեթոդներով (ֆիզիկական, քիմիական կամ մոլեկուլյար-գենետիկ)։ Անհրաժեշտ է համակողմանի նկարագրել բջիջների մոդիֆիկացման համար կիրառվող մեթոդը։ Բջիջների գենետիկական ձևափոխման դեպքում անհրաժեշտ է պահպանել սույն կանոնների 32-րդ գլխով սահմանված պահանջները․

ե) մատրիքսի, սկաֆոլդի, բժշկական արտադրատեսակի կամ կարկասի մակերևույթի ներսում կամ վրա բջիջների կուլտիվացում։ Եթե բջիջներն աճեցվում են մատրիքսի, սկաֆոլդի, բժշկական արտադրատեսակի կամ կարկասի ներսում կամ մակերևույթին, ապա համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի որակը որոշվում է հիմնականում պատշաճ կերպով վերահսկվող արտադրական պրոցեսով։ Համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների արտադրության դեպքում բջիջների կուլտիվացման պրոցեսն անհրաժեշտ է մանրակրկիտ վալիդացնել՝ ուշադրություն դարձնելով բժշկական արտադրատեսակի՝ բջիջների աճի, գործառույթի և ամբողջականության վրա ազդեցությանը։ Անհրաժեշտ է նույնպես հաշվի առնել այն ազդեցությունը, որ բջիջները կարող են ունենալ արտադրատեսակի վրա (օրինակ՝ դեգրադացման արագություն)՝ սույն գլխի 5-րդ բաժնի ցուցումներին համապատասխան։

**4.3.2. Ներարտադրական հսկողությունը**

47. Արտադրական գործընթացն անհրաժեշտ է վերահսկել կրիտիկական փուլերի կամ միջանկյալ արտադրանքի մակարդակով տեխնոլոգիական գործընթացի հսկողության մի շարք միջոցների օգնությամբ։ Միջանկյալ բջջային արտադրանքն այն արտադրանքն է, որը սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների արտադրական պրոցեսի ժամանակ ենթարկվում է անջատման։ Անհրաժեշտ է այդ արտադրանքի մասով մասնագրեր կազմել` գործընթացի վերարտադրելիությունն ու սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի հատկությունների հաստատունությունն ապահովելու նպատակով։ Անհրաժեշտ է նկարագրել կիրառելիության փորձարկումները և չափանիշները։ Եթե նախատեսված է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի պահպանում, ապա անհրաժեշտ է վալիդացնել պահպանման պայմանները (օրինակ՝ տևողությունը, ջերմաստիճանը)։

**4.3.3. Սերիայի որոշում**

48. Սերիայի որոշման նպատակն է ապահովել արտադրական գործընթացի հաստատունությունը և հետագծելիությունը։ Անհրաժեշտ է բերել արդյունաբերական սերիայի հստակ որոշում՝ բջիջների աղբյուրից մինչև վերջնական փաթեթավորման մակնշում (նշելով սերիայի չափը, պասաժների կամ բջիջների կրկնապատկման թիվը, միավորման ռազմավարությունները, սերիաների համարների շնորհման համակարգը)։ Աուտոլոգիական սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների համար՝ որպես սերիա, անհրաժեշտ է դիտարկել այդ դեղապատրաստուկի համար միաժամանակ դոնոր հանդիսացող մեկ մարդու համար արտադրված պատրաստուկը։

**4.3.4. Փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգը**

49. Անհրաժեշտ է նկարագրել փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգը։ Անհրաժեշտ է հաստատել դեղապատրաստուկի հետ համատեղելիությունը։ Անհրաժեշտ է նշել՝ գրանցված է արդյոք փաթեթավորման (խցանափակման) համակարգը որպես բժշկական արտադրատեսակ։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել կոնտեյների մանրէազերծման և խցանափակման ընթացակարգերի մասին տեղեկությունները։

50. Փաթեթավորման նյութերի ընտրությունն անհրաժեշտ է դիտարկել որպես դեղագործական մշակման մաս։ Եթե փաթեթավորման բաղադրիչներն օգտագործվում են փոխադրման և (կամ) կիրառման պայմանների ապահովման համար, ապա անհրաժեշտ է նշել փաթեթավորման բաղադրիչների նշված գործառույթների ապահովման առնչությամբ համապատասխան լրացուցիչ տվյալները։

**4.4. Դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանումը**

51. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանումը պետք է ներառի պատրաստի պատրաստուկում պարունակվող բոլոր բաղադրիչները։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանումն առավել դժվար է այն սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների համար, որոնք, բջիջների հետ մեկտեղ, պարունակում են մատրիքսներ, կարկասներ, սկաֆոլդներ և նախկինում չհետազոտված բժշկական արտադրատեսակներ։ Այդ դեպքում կպահանջվի առանձին բաղադրիչների, ինչպես նաև համակցված դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանում։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների բնութագրերի սահմանումն իր մեջ ներառում է դրա մշակման և (կամ) արտադրական գործընթացի ընթացքում ստացված տվյալները։ Միավորման ընթացքում համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչների բնութագրերը կարող են ենթարկվել փոփոխության։

52. Բջջային բաղադրիչը պետք է մանրամասն բնութագրել դրա նպատակային նշանակության համար նույնականացման (իսկության), մաքրության, ակտիվության, կենսունակության և պիտանիության տեսանկյունից (եթե այլ բան չի հիմնավորվել):

53. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կենսաբանական գործառույթն արտահայտվում է կենսաքիմիական, նյութափոխանակման կամ իմունոլոգիական ազդեցության, ինչպես նաև, օրինակ՝ վնասված հյուսվածքի կամ օրգանի կառուցվածքային տեղակալման մեջ։ Այս առնչությամբ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերի սահմանումը դրա կենսաբանական գործառույթի տեսանկյունից դժվար է։ Բացի այդ՝ դժվար է ազդեցության սպեցիֆիկ մեխանիզմը վերագրել որոշակի մոլեկուլյար սուբստանցիայի հաշվին, քանի որ ավելի հաճախ այն պայմանավորված է բջջային բաղադրիչների մի քանի գործառութային հատկություններով, որոնց ազդեցությունը համարվում է «հյուսվածքանման»։

54. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնութագրերը սահմանելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետևյալը՝

ա) բջիջների ծագումը (աուտոլոգիական կամ ալոգեն)․

բ) ենթարկվել են արդյոք բջիջները էական կամ նվազագույն *in vitro* մանիպուլյացիաների․

գ) արդյոք բջիջները իմունոլոգիական տեսանկյունից ակտիվ կամ չեզոք են․

դ) բջիջների պրոլիֆերատիվ ունակությունը․

ե) բջջա կամ հյուսվածքանման կազմակերպում և բջիջների ու կառուցվածքային բաղադրիչների միջև դինամիկ փոխազդեցությունը․

զ) դեղապատրաստուկի նպատակային նշանակությունը։

55. Ոչ բջջային բաղադրիչներն անհրաժեշտ է բնութագրել՝ ելնելով սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կազմում դրանց կողմից կատարվող գործառույթներից։ Բջջային բաղադրիչների (օրինակ՝ կարկասներ, սկաֆոլդներ և թաղանթներ) պահպանման համար նախատեսված կառուցվածքային բաղադրիչների համար անհրաժեշտ է քիմիական և ֆիզիկական տեսանկյունից դրանց բնութագրերի նույնականացում և սահմանում (օրինակ՝ մասնիկների ծակոտկենությունը, խտությունը, մանրադիտական կառուցվածքը և չափը՝ նյութերի տեսակին և նպատակային նշանակությանը համապատասխան՝ համաձայն ԳՕՍՏ ISO 10993-18 և ԳՕՍՏ ISO/TS 10993-19-ի)։

56. Բնութագրերի սահմանումն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ թույլ տրվի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և դեղապատրաստուկի թողարկման հսկողության ժամանակ կիրառվող ռուտինային հսկողության միջոցները, ինչպես նաև սերիաների բնութագրերի հաստատունության երաշխավորման համար արտադրական պրոցեսի մի քանի փուլերում իրականացվող հսկողությունները։

57. Եթե որպես սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բաղադրիչներ առկա են կենսաբանորեն ակտիվ մոլեկուլներ (օրինակ՝ աճի գործոններ, ցիտոկիններ և այլն), ապա դրանք անհրաժեշտ է մանրակրկիտ նկարագրել և բնութագրել դրանց փոխազդեցությունը պատրաստուկի այլ բաղադրիչների և այլ շրջակա հյուսվածքների հետ ներմուծումից հետո՝ ներառյալ *in vitro* համապատասխան սպեկտրի օգտագործումը և, հարկ եղած դեպքում՝ *in vivo* հետազոտության մեթոդները։

**4.4.1. Նույնականացումը (իսկությունը)**

**Բջջային բաղադրիչը**

58. Անհրաժեշտ է համախմբելով և բջիջների ծագմամբ պայմանավորված՝ սահմանել բջջային բաղադրիչների իսկության բնութագրերը՝ ֆենոտիպային և (կամ) գենոտիպային պրոֆիլների տեսանկյունից։

59. Բջիջների ֆենոտիպը դիտարկելիս թույլատրվում է օգտագործել նշանակալի մարկերներ (եթե հիմնավորված է)։ Նման մարկերները կարող են հիմնվել գեների էքսպրեսիայի, հակագեների ներկայացման, կենսաքիմիական ակտիվության, արտաքին խթաններին ռեակցիայի, կենսաբանորեն ակտիվ կամ այլ որոշվող մոլեկուլներ առաջացնելու ունակության և այլնի վրա։ Ադհեզիվ բջիջների մասով կիրառելի է մորֆոլոգիական վերլուծությունը՝ այլ փորձարկումների հետ միասին։ Եթե կիրառելի է, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել այն ընթացակարգերի նկարագրությունը, որոնք կարող են հանգեցնել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնութագրերի ձևափոխմանը (ներառյալ ադհեզիան, աբսորբումը (կլանումը), դեգրադացումը, սնուցող միջավայրի բաղադրիչների մնացորդների առաջացումը)։

60. Ալոգեն ծագման բջջային բաղադրիչների մասով իսկությունը պետք է ներառի հյուսվածքային համատեղելիության մարկերներ (եթե կիրառելի է) և գենետիկական բազմաձևության նույնականացում (օրինակ՝ միանուկլեոտիդային բազմաձևությունների (SNP) կամ կարճ տանդեմային կրկնությունների (STR)) վերլուծություն՝ դրանց նպատակային նշանակության վերլուծությամբ։

**Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի ոչ բջջային բաղադրիչները**

61. Անհրաժեշտ է մանրամասն բնութագրել բոլոր ոչ բջջային բաղադրիչները և սահմանել դրանց իսկության պարամետրերը։

62. Եթե սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկը պարունակում է առանձին ակտիվ նյութ՝ ի լրումն բջջային բաղադրիչի, ապա այդպիսի ակտիվ նյութի համար անհրաժեշտ է բնութագրերի սահմանում նույնականացման (իսկության) տեսանկյունից՝ դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության մարմինների ակտերի կամ անդամ պետությունների օրենսդրության պահանջներին համապատասխան՝ նշված ակտերով չկարգավորված մասով՝ պայմանավորված ակտիվ նյութի բնույթով՝ անկախ քիմիական կամ կենսաբանական ծագումից։

63. Բջջային բաղադրիչները պահպանելու համար նախատեսված կառուցվածքային բաղադրիչները (օրինակ՝ կարկասները, սկաֆոլդները, թաղանթները) անհրաժեշտ է նույնականացնել և բնութագրել դրանց կազմի և կառուցվածքային բնութագրերի մասով։

**Համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկներ**

64. Համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկում դեղագործական կիրառման համար բաղադրամասը կարող է առաջանալ բջջային և ոչ բջջային բաղադրիչների ինտեգրման միջոցով՝ մեկ ամբողջի առաջացմամբ։ Նման դեպքում նույնականացումը (իսկությունը)՝ ինչպես բջջային, այնպես էլ ոչ բջջային բաղադրիչի՝ միավորման ընթացքում կարող է փոփոխվել։ Հետևաբար՝ համակցմամբ բաղադրիչների համար պետք է սահմանվի նույնականացման (իսկության) որոշման հատուկ եղանակ (եթե այլ բան չի հիմնավորվել)։

**4.4.2. Բջիջների մաքրությունը**

65. Նպատակային բջջային համախումբը կարող է պարունակել տարբերակման այլ գծերի և (կամ) փուլերի պատկանող բջիջներ կամ նպատակային համախմբի հետ կապ չունեցող բջիջներ։

66. Եթե թերապիայի համար պահանջվում են որոշակի տեսակի բջիջներ, ապա անհրաժեշտ է որոշել ոչ ցանկալի բջիջները և վերահսկել դրանց քանակը սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկում՝ համապատասխան մասնագրերի օգնությամբ (սահմանել կիրառելիության չափանիշները կոնտամինացնող բջիջների քանակության համար)։

67. Այն դեպքում, երբ դեղապատրաստուկի ցանկալի կենսաբանական ակտիվության և արդյունավետության ապահովման համար պահանջվում է բջիջների բարդ համակցություն, անհրաժեշտ է բնութագրել այդ համակցությունը և վերահսկել դրա կազմը համապատասխան ներարտադրական հսկողությունների և որակի՝ թողարկման հսկողության փորձարկումների օգնությամբ։

68. Անկախ բջջի տեսակից՝ բջջային պոպուլյացիան կարող է կոնտամինացվել ոչ կենսունակ բջիջներով։ Քանի որ բջիջների կենսունակությունը սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ամբողջականության կարևոր պարամետր է, որն ուղղակիորեն կորելացվում է դրա կենսաբանական ակտիվության հետ, ապա անհրաժեշտ է որոշել ոչ կենսունակ և կենսունակ բջիջների միջև կապը և դրա համար սահմանել մասնագրում կիրառելիության չափանիշները։

**4.4.3. Խառնուկները**

**Հարակից և արտադրական խառնուկներ**

69. Արտադրության ժամանակ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկում կարող են հայտնվել (առաջանալ) տարբեր քանակությունների հարակից և արտադրական խառնուկներ։ Անհրաժեշտ է անցկացնել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի փորձարկումներ (կամ դրա առանձին բաղադրիչների, եթե այլ կերպ հնարավոր չէ) ցանկացած ռեագենտի (ելքային հումքի) առկայության մասով, որոնց համար հայտնի է մարդու վրա անբարենպաստ ներգործություն ունենալու ունակությունը, և սահմանել դրանց համար կիրառելիության չափանիշներ։ Մասնագրերում սահմանված՝ դրանց պարունակության սահմանաչափերն անհրաժեշտ է հիմնավորել թունաբանական և (կամ) կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված սերիաներում հայտնաբերված այդ խառնուկների պարունակությամբ։

70. Անհրաժեշտ է մանրակրկիտ բնութագրել ցանկացած նյութ, որը արտադրության ժամանակ ունակ է բաղարկելու (կոնտամինացնելու) դեղապատրաստուկները դեգրադացման արտադրանքի (օրինակ՝ կենսաքայքայվող նյութեր) և գնահատել բջջային բաղադրիչի վրա դեգրադացման արտադրանքի ազդեցությունը։

71. Այն դեպքում, երբ դեղապատրաստուկի մեջ օգտագործվում են գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ, անհրաժեշտ է վերլուծել ցանկացած լրացուցիչ սպիտակուց, էսքպրեսիոն վեկտորի արտադրանք (օրինակ՝ հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության գործոնները, սելեկցիայի մարկերները) և հիմնավորել դրանց առկայությունը դեղապատրաստուկում։

**Կողմնակի ագենտները**

72. Դեղապատրաստուկի որակի համար չափազանց կարևոր ասպեկտ է այն բանի սահմանումը, որ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկը չի պարունակում կողմնակի ագենտներ (վիրուսներ, միկոպլազմաներ, մանրէներ, սնկեր)։ Բաղարկումը կարող է տեղի ունենալ ելանյութերից կամ ելքային հումքից կամ էլ պատահաբար ներս բերվի արտադրական պրոցեսի ժամանակ։ Անհրաժեշտ է անցկացնել ռիսկի գնահատում՝ գնահատելու համար կողմնակի ագենտների քողարկված (ինտեգրված, դադարի մեջ գտնող) ձևերի վերաակտիվացման հնարավորությունը։ Անհրաժեշտ է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկում կատարել մանրէների, սնկերի և միկոպլազմաների բացակայության մասով մանրամասն փորձարկումներ՝ Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան։ Այն դեպքում, երբ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կարճ պիտանիության ժամկետը (պահպանման ժամկետը) թույլ չի տալիս անցկացնել մանրէների բացակայության մասով փորձարկումներ՝ Միության դեղագրքին համապատասխան, թույլատրվում է փորձարկումների վալիդացված մեթոդների կիրառում (հիմնավորումների առկայության դեպքում)։

**4.4.4. Ակտիվությունը**

73. Անհրաժեշտ է դեղապատրաստուկի դեղագործական մշակման վաղ փուլերում սկսել ակտիվության մասով համապատասխան փորձարկման մշակում։ Ակտիվության մասով համապատասխան փորձարկումը պետք է մշակվի արդեն իսկ առաջին կլինիկական հետազոտության համար սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների արտադրության պահի դրությամբ։ Ակտիվության որոշման մեթոդիկան անհրաժեշտ է վալիդացնել՝ մինչ հենակետային կլինիկական հետազոտությունների մեկնարկը (եթե այլ բան հիմնավորված չէ)։ Արտադրողը պետք է սահմանի թողարկման և պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) մասով մասնագրերում ակտիվության նկատմամբ պահանջները՝ անհրաժեշտության դեպքում փոփոխելով դրանք արտադրանքի մշակման ընթացքում։

74. Կենսաբանական ակտիվությունը որոշող մեթոդիկան պետք է հիմնվի ենթադրվող կենսաբանական ազդեցության վրա, որը պետք է կապված լինի սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ներմուծմանը՝ կլինիկական պատասխանի հետ։

75. Թույլատրվում է նախատեսել ակտիվության մասով փորձարկման երկու հիմնական տեսակ՝

*in vitro*՝ բջջային համակարգերի վրա վերլուծություններ․

*in vivo*՝ կենդանի մոդելների վրա վերլուծություններ։

Այնպիսի հիմնական բջջային գործառույթները, ինչպիսիք են կենսունակությունը, ինքնաթարմացումը, բջջային մահը և տարբերակումը, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների որակի, գործառութայնության և կայունության համար էական ցուցանիշներ են, այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է անցկացնել դրանց մշտադիտարկումն արտադրության ժամանակ և թողարկման հսկողության դեպքում՝ սուրոգատ մարկերների և համապատասխան տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ (օրինակ՝ միկրոչիպերի վրա գեների էքսպրեսիայի պրոֆիլների վերլուծություն, հոսքային իմունաֆլուորեսցենտային ցիտոմետրիա, բջիջների կլոնավորում, ՊՇՌ և այլն)։ Լաբորատոր փորձարարական կենդանի մոդելների օգտագործման դեպքում թույլատրելի է կատարել *in vivo* վերլուծություններ։

76. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մաքրությունը բնութագրող մարկերները և ակտիվությունը բնութագրող մարկերները չպետք է որոշվեն մեկ վերլուծության մեջ։

77. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մշակման ժամանակ դրա ակտիվության համապատասխան որոշման նպատակով կարող է պահանջվել մի քանի վերլուծական մեթոդների համակցություն։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն, որ վերլուծությունների որոշակի տեսակներ առավել հարմար են արտադրության գործընթացի փոփոխությունների հսկողության համար, մինչդեռ մյուսներն առավել հարմար են դեղապատրաստուկի որակի՝ թողարկման հսկողության շրջանակներում փորձարկումների համար։

**Հյուսվածքների ռեպարացիա և ռեգեներացիա**

78. *in vivo* փորձարկումը թույլատրվում է կատարել կենդանականի մոդելի վրա որը նմանակում է հյուսվածքի պլանավորվող կլինիկական ռեպարացիան կամ ռեգեներացիան կամ այլ կերպ կարող է հիմնված լինել ազդեցության սկզբունքի վրա (օրինակ՝ էկտոպիկ մոդել)։ *in vitro* վերլուծությունը պետք է հիմնված լինի պլանավորվող կենսաբանական ակտիվության հետ հարաբերակցությունն ուղղակիորեն կամ անուղղակիորեն (սուրոգատ մարկերներ) հաստատած մարկերների էքսպրեսիայի վրա (օրինակ՝ բջջային մակերևույթի մարկերներ, ակտիվացման մարկերներ, որոշակի գեների էքսպրեսիայի պրոֆիլ)։ Բացի այդ՝ որոշակի պայմաններում ֆիզիոլոգիական պատասխանը (օրինակ՝ դիֆերենցումը բջիջների սպեցիֆիկ տեսակների և (կամ) հյուսվածքասպեցիֆիկ սպիտակուցների սեկրեցիան (օրինակ՝ արտաբջջային մատրիքսի բաղադրիչների)՝ որպես բազային սկզբունք, թույլատրվում է օգտագործել ակտիվության մասով փորձարկման համար։ Դրա հետ մեկտեղ՝ արտադրողները պետք է ապահովեն *in vivo* պլանավորվող կենսաբանական ազդեցության համար բնութագրերի սահմանման մեթոդի կարևորությունը (ռելեվանտությունը)։

79. Ակտիվության մասով փորձարկումն անհրաժեշտ է կատարել՝ օգտագործելով սահմանված քանակության բջիջներ և հաշվարկված, ըստ հնարավորության՝ որակավորված ռեֆերենտ պատրաստուկի (ներքին ստանդարտի)։ Ակտիվությունը որոշվում է որպես նախապես որոշված ազդեցության ստացման համար անհրաժեշտ ժամանակահատված (օրինակ՝ գործառույթի վերականգնման կամ անատոմիական կառուցվածքի ռեպարացիայի), կամ ակտիվությունը հաշվարկվում է որոշակի ժամանակահատվածի համար չափված արդյունքի հիման վրա։

**Նյութափոխանակային կամ դեղաբանական ակտիվությունը**

80. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկում պարունակվող բջիջները կարող են ենթարկվել *in vitro* քիմիական ներգործության կամ գենետիկական մոդիֆիկացիայի՝ թիրախային սպիտակուցների էքսպրեսիայի ինդուկցիայի նպատակով (օրինակ՝ աճի գործոնների, մակերևութային բջջային հակագեների կամ այլ մոլեկուլների՝ նոր միկրոշրջապատում պահանջվող ժամանակի ընթացքում կենսաբանական պատասխանի պահպանման համար)։ Այս կապակցությամբ ակտիվության մշակվող փորձարկումները պետք է թույլ տան գնահատել ակտիվության հետ կապված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի հատկությունները և պարամետրերը, որը կարող է բաղկացած լինել ոչ միայն ամբողջությամբ չվնասված կենսունակ բջիջներից, այլ նաև այլ բաղադրիչներից։

81. Եթե սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի պլանավորվող կենսաբանական գործառույթը հիմնված է հիմնականում բջիջների՝ սպեցիֆիկ մոլեկուլ արտազատելու ունակության վրա (օրինակ՝ նյութափոխանակային խախտման շտկման, աճի խթանման, մետաբոլիտի ձերբազատման համար), ապա ակտիվության մասով փորձարկումը հիմնված է լինելու արտադրվող ակտիվ մոլեկուլների հայտնաբերման և ակնկալվող կենսաբանական ակտիվության վրա։ Փորձարկումը կարող է կատարվել հուսալի ստանդարտ որակական և քանակական վերլուծական մեթոդների օգնությամբ (սպիտակուցային վերլուծություն, նուկլեինաթթուների վերլուծության տեխնոլոգիայի օգնությամբ նուկլեինաթթուների նույնականացում (ՆՎՏ), ԲԱՀՔ)։ Նույն մոլեկուլի գործառույթը նույնպես կարելի է ուսումնասիրել կենդանական մոդելային համակարգերի վրա՝ ենթադրելով, որ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը ձերբազատում է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկից կենսաբանական հեղուկներ (պլազմա, ցերեբրոսպինալ հեղուկ, մեզ կամ ինտերստիցիալ հեղուկ)։

**Իմունաթերապիա**

82. Իմունաթերապիայի համար նախատեսված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների ակտիվության մասով փորձարկումները հիմնված են բարդ իմունային մեխանիզմների գնահատման վրա, որը դժվարանում է՝ դեղապատրաստուկի բազմահակագենային կազմի և դրան բնորոշ ելանյութին բնորոշ փոփոխականության հետ կապված։ Քաղցկեղի բուժման համար նախատեսված իմունաթերապևտիկ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների ակտիվության գնահատման համար օգտագործվում են թեստերի սպեցիֆիկ հավաքածուներ, որոնք թույլ են տալիս գնահատել դրանց իմունատրոպ ակտիվությունը։

**4.4.5. Քաղցկեղածնություն**

83. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների համար բնորոշ է քաղցկեղածին ներուժի հնարավոր առկայությունը, քանի որ ձևափոխությունը կարող է տեղի ունենալ նախևառաջ պատրաստուկի բջջային բաղադրիչում (օրինակ՝ քրոմոսոմային անկայունության հետևանքով), որը բացակայում է քիմիական կամ կենսաբանական բնույթի մոլեկուլների հիմքով սովորական դեղապատրաստուկներում, ինչպես նաև առկա է օնկոգենային ներուժի դրսևորման ռիսկ։ Եթե կան հիմքեր ենթադրելու բջջային ձևափոխման և քաղցկեղածնության հետագա դրսևորման ռիսկի առկայությունը, ապա բջջային բաղադրիչներն անհրաժեշտ է գնահատել դրանց քաղցկեղածին ներուժի մասով՝ վերլուծելով, օրինակ՝ դրանց պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը, էկզոգեն խթաններով, ապոպտազի խթաններին պատասխանով պայմանավորված լինելը և գենոմի մոդիֆիկացումը։ Կպահանջվի քրոմոսոմների ամբողջականության և բջջային կուլտուրայից կամ բջիջների բանկի համակարգից ստացվող բջիջների քաղցկեղածնության մասով փորձարկում։ Քաղցկեղածնության մասով փորձարկումներ կազմակերպելիս անհրաժեշտ է առաջնորդվել սույն կանոնների 1-ին գլխի դրույթներով և բժշկական կիրառման համար պատվաստանյութերի արտադրության համար բջջային սուբստրատների մասով Միության դեղագրքի հոդվածով։

**4.5. Որակի հսկողությունը**

84. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և (կամ) սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի որակի պատշաճ հսկողության նպատակով դրանք անհրաժեշտ է այդ երկու մակարդակներից յուրաքանչյուրում ենթարկել պարտադիր թողարկման որակի հսկողության։ Եթե դա հիմնավորված է, ապա թույլատրվում է կրճատել փորձարկումները մեկ մակարդակում՝ մյուսում սպառիչ հսկողություն կատարելու պայմանով։ Թողարկման որակի հսկողության բոլոր փորձարկումներն անհրաժեշտ է կատարել ոչ ուշ, քան դեղապատրաստուկի գրացման հայտը ներկայացնելու պահի դրությամբ՝ վալիդացված մեթոդների օգնությամբ։

**4.5.1. Թողարկման որակի հսկողության չափանիշները**

85. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի թողարկման մասնագրերն անհրաժեշտ է կազմել դրանց բնութագրերի սահմանման ընթացքում որոշված պարամետրերի հիման վրա։ Փորձարկումների ընտրությունը պատրաստուկի համար սպեցիֆիկ է և պետք է որոշվի արտադրողի կողմից։

86. Եթե այլ բան հիմնավորված չէ, ապա թողարկման մասնագրերը պետք է ներառեն հետևյալ ցուցանիշները՝

նույնականացումը (իսկությունը).

մաքրությունը.

ակտիվությունը.

խառնուկները.

մանրէազերծությունը.

բջիջների կենսունակությունը․

բջիջների ընդհանուր թիվը։

Եթե կառուցվածքը հիմնարար է պատրաստուկի բնութագրի համար, ապա անհրաժեշտ է որոշել և հիմնավորել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ սոմատոթերապևտիկ պատրաստուկի կառուցվածքային բնութագրերը։ Եթե սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի հիմնական գործառույթը սպեցիֆիկ սպիտակուցների սեկրեցիան է, ապա պետք է սահմանվեն այդ արտազատվող սպիտակուցներին վերաբերող մասնագրի պարամետրերը։

87. Եթե թողարկման որակի հսկողության որոշակի փորձարկումներ անհնարին է կատարել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի վրա, այլ միայն առանցքային միջանկյալ արտադրանքի վրա և (կամ) ներարտադրական հսկողության ընթացքում, ապա այն պետք է հիմնավորել։ Այդ դեպքերում որակի հսկողության պատշաճ ծավալի հիմնավորումը պետք է բխի կլինիկական հետազոտության արդյունքներով հաստատված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացից։ Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի վրա թողարկման որակի հսկողության շրջանակներում փորձարկումների բացառման նման դեպքերը ներառում են՝

ա) թողարկման որակի հսկողության անցկացման շրջանակներում առանձին փորձարկումները, որոնք տեխնիկական պատճառներով հնարավոր չէ անցկացնել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համակցված բաղադրիչների համար․

բ) թողարկման որակի հսկողության անցկացման շրջանակներում ամբողջական փորձարկումները, որոնք հնարավոր չէ ավարտել՝ մինչ ռեցիպիենտին ժամանակավոր սահմանափակումների հետևանքով սոմատոթերապևտիկ դեղապտրաստուկի ներմուծումը (օրինակ՝ անմիջապես արտադրության ավարտից հետո և նախնական հետազոտություններից հետո աուտոլոգիական պատրաստուկների մասով)։ Դրա հետ մեկտեղ՝ այդ դեպքում անհրաժեշտ է որոշել և հիմնավորել պարտադիր փորձարկումների կրիտիկական համալիրը, որոնք անհրաժեշտ է կատարել սահմանափակ ժամանակահատվածում նման դեղապատրաստուկի կլինիկական կիրառումից առաջ։ Բոլոր դեպքերում հետագա վերլուծության համար անհրաժեշտ է պահպանել արխիվային նմուշները․

գ) դեղապատրաստուկի փորձարկումներն այն դեպքում, երբ դրա փաստացի առկա քանակությունը սահմանափակված է կլինիկապես անհրաժեշտ դեղաչափով (օրինակ՝ հավաքման ժամանակ բջիջների խիստ սահմանափակ թվով լինելու արդյունքում կամ պրոլիֆերացիայի ցածր արագության դեպքում)։ Անդամ պետության տարածքում սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի՝ շրջանառության մեջ բացթողումն այդ դեպքում անհրաժեշտ է հիմնավորել բջիջների վրա մանիպուլյացիայի գործընթացի վալիդացմամբ և ներարտադրական հսկողություններով։

**4.5.2. Կայունության հետազոտություն**

88. Պահպանման հայտարարված պայմաններում բջիջների պահպանման ժամկետն անհրաժեշտ է սահմանել հետևյալ նյութերի նկատմամբ՝

պահպանման ենթակա ամբողջ միջանկյալ արտադրանքը (եթե կիրառելի է)․

համակցված սոմատոթերապևտիկ պատրաստուկի բաղադրիչները

ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս․

սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկ։

Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է սահմանել կիրառման համար պատրաստի սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի պահպանման հիմնավորված ժամկետը (տրանսպորտային բեռնարկղը բացելուց հետո): Անհրաժեշտ է նույնպես որոշել պահպանման բոլոր պայմանները՝ ներառյալ ջերմաստիճանային ընդգրկույթը։ Փոխադրման և պահպանման պայմաններն անհրաժեշտ է հիմնավորել փորձարարական տվյալներով՝ բջիջների ամբողջականության պահպանման և պիտանիության որոշակի ժամկետի (պահպանման ժամկետի) ընթացքում դեղապատրաստուկի կայունության տեսանկյունից։ Եթե կիրառելի է, անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել սառեցման և ապասառեցման համապատասխան մեթոդները։

89. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բարդ բնույթից ելնելով՝ կայունության մասով պահանջներն անհրաժեշտ է սահմանել անհատական կարգով։ Բոլոր հնարավոր դեպքերում կայունությունն անհրաժեշտ է գնահատել ինչպես բջջային, այնպես էլ ոչ բջջային բաղադրիչի նկատմամբ՝ մինչև դրանց միավորումը և վերջնական փաթեթվածքի մեջ՝ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկում համախմբված։

**4.5.3. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկների որակին ներկայացվող հատուկ պահանջները**

90. Եթե բջիջները ենթարկվել են գենետիկ մոդիֆիկացման, ապա որակի հսկողությունն անհրաժեշտ է իրականացնել սույն կանոնների 32-րդ գլխին համապատասխան։ Որակի հսկողության տվյալ տեսակը լրացուցիչ հսկողություն է գենետիկորեն մոդիֆիկացված այդ տեսակի բջիջների համար գիտական բժշկական գրականության մեջ բերվող ցուցումներին համապատասխան բջիջների որակի հսկողության մասով։

**4.5.4. Համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների որակին ներկայացվող հատուկ պահանջները**

91. Անհրաժեշտ է համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների կառուցվածքային բաղադրիչների մասով մասնագրեր սահմանել։ Անհրաժեշտ է նկարագրել կառուցվածքային բաղադրիչներից (մատրիքսից, կարկասից, սկաֆոլդից, բժշկական արտադրատեսակից) ծագող խառնուկներն ու դեգրադացման արտադրանքը և նշանակալի խառնուկների համար անհրաժեշտ է մասնագրում սահմանել կիրառելիության չափանիշները։ Կառուցվածքային և մեխանիկական հատկության և կենսաբանական ակտիվության մասով փորձարկումները, հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի կիրառման ակնկալվող պայմանները և դեգրադացման ներուժը, կարող է դժվար լինել թողարկման հսկողության որակի փորձարկումների շրջանակներում։ Այդ պարամետրերն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել հումքի, նյութերի պատշաճ կերպով փորձարկման օգնությամբ և սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանման օգնությամբ։ Ծայրահեղ սահմանափակ պայմաններում (օրինակ՝ բջիջների ոչ մեծ քանակության պարունակությամբ աուտոլոգիական պատրաստուկների դեպքում) համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կառուցվածքային և գործառութային բնութագրերի վերլուծության համար կարող է պահանջվել նույն բնութագրերով, սակայն ապացուցված հասանելիությամբ բջջային բաղադրիչի (բաղադրիչների) հետ միավորված նույն ոչ բջջային բաղադրիչներից բաղկացած մոդելային պատրաստուկի մշակում։

**4.6. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը**

92. Անհրաժեշտ է վալիդացնել արտադրական ամբողջ գործընթացը ներառյալ բջիջների հավաքագրումը, բջիջների վրա մանիպուլացման գործընթացները, բջիջների պասաժների առավելագույն քանակությունը, պատրաստուկի այլ բաղադրիչների հետ միավորումը, կշռածրարումը (լիալցումը), փաթեթավորումը, փոխադրումը, պահպանումը և այլն։ Արտադրության կայունության ապահովման նպատակով համակցված պատրաստուկի արտադրական գործընթացի վալիդացումը պետք է ներառի բոլոր փուլերը՝ սկսած առանձին բաղադրիչներից մինչև վերջնական համակցությունը։

93. Անհրաժեշտ է հաստատել, որ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, օժանդակ բաղադրիչների և սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի արտադրական գործընթացի յուրաքանչյուր փուլ լավ վերահսկվում է։ Անհրաժեշտ է հիմնավորել աշխատանքային պարամետրերի և ներարտադրական հսկողության ընտրությունը և կիրառելիության չափանիշները։ Վալիդացման դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել ելանյութերով, ելքային հումքով և կենսաբանական պրոցեսներով պայմանավորված՝ ենթադրվող փոփոխականությունը։ Ավելին, անհրաժեշտ է սահմանել և վալիդացնել արտադրական գործընթացի կրիտիկական փուլերը՝ հատկապես ասեպտիկ գործընթացները։

94. Անհրաժեշտ է վալիդացնել կոնսերվացման բոլոր փուլերը, արտադրության գործընթացի ժամանակ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի, օժանդակ բաղադրիչների կամ միջանկյալ արտադրանքի գործառնությունների և (կամ) փոխադրման միջև պահպանման ժամկետները։

95. Այն դեպքում, երբ նմուշների ծավալները (օրինակ՝ միանվագ ներմուծման համար աուտոլոգիկ պատրաստուկները) սահմանափակ են, անհրաժեշտ է անցկացնել արտադրական գործընթացի ընդլայնված վալիդացում՝ կիրառելով վալիդացման նպատակով բավարար քանակությամբ առկա՝ համադրելի բնութագրերով սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկներ։ Անհրաժեշտ է անցկացնել այդ արտադրական գործընթացի վալիդացում՝ հաշվի առնելով կողմնակի ագենտների համար արտադրանքի բնութագրերը, նույնականությունը (իսկությունը), ակտիվությունը, կենսունակությունը, մաքրությունը և (կամ) խառնուկների ու արտադրանքի համար հատուկ այլ սպեցիֆիկ պարամետրեր։

**5. Դեղագործական մշակումը**

96. Սույն կանոնների 13-րդ գլխում սահմանված կենսատեխնոլոգիական և կենսաբանական պատրաստուկների դեղագործական մշակման ընդհանուր սկզբունքները թույլատրվում է կիրառել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մշակման նկատմամբ։ Կենսունակ բջիջներ պարունակող պատրաստուկների կազմի պոտենցիալ բարդությունը և փոփոխականությունը հանգեցնում են արտադրողի կողմից մասնագիտացված դեղագործական և կենսադեղագործական պահանջները մշակման յուրաքանչյուր ծրագրում ներմուծման անհրաժեշտությանը՝ սկսած առանձին բջջային բաղադրիչներից՝ ավարտելով սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկով։

**5.1. Բջջային բաղադրիչները**

97. Դեղագործական մշակման ծրագրում անհրաժեշտ է ներառել այն նյութերի, հումքի և գործընթացների ընտրությունը, որոնք օգտագործվելու են արտադրության մեջ։ Դեղագործական մշակման ծրագիրն անհրաժեշտ է դիտարկել կենսաբանական և թերապևտիկ գործառույթի, բջջային պոպուլյացիայի պահպանման և պաշտպանության տեսանկյունից։

98. Բջջային բաղադրիչի ամբողջականությունը չափազանց կարևոր է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համար և պետք է գնահատվի ըստ բջիջների՝ ողջ մնալու և ենթադրվող գործառույթների համար անհրաժեշտ գենոտիպի կամ ֆենոտիպի պահպանման ունակությանը։ Միաժամանակ՝ բջջային բնույթի հնարավոր այն փոփոխությունները, որոնք կարող են ազդել պլանավորվող գործառույթի վրա, անհրաժեշտ է բացահայտել մակերևութային բջջային հակագեների վերլուծության, պրոտեոմիկայի վերլուծության և գործառութային գենոմիկայի օգնությամբ (օրինակ՝ էքսպրեսվող գեների պրոֆիլի միկրովերլուծության, հոսանուտ ցիտոմետրիայի մասով)։ Բջիջների կենսունակությունը կարելի է հեշտությամբ գնահատել կուլտուրայում բջիջների հաշվարկման լայն օգտագործվող մեթոդների կիրառմամբ։ Այն համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների նկատմամբ, որոնց կառուցվածքային բաղադրիչները ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բաղկացուցիչ են, նման վերլուծությունների անցկացումը դժվարացած է։ Հարկ եղած դեպքում անհրաժեշտ է փնտրել այլընտրանքային մոտեցումներ (օրինակ՝ այլ համապատասխան վերլուծությունների համակցություն (օրինակ՝ pH-ի որոշում և O2/CO2 հարաբերակցություն)):

99. Կայունության հետազոտության ծրագրի շրջանակներում անհրաժեշտ է գնահատել բջիջների՝ արտադրանք արտադրելու կամ էքսպրեսելու ունակությունը։ Կայունության նման հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել այնքան ժամանակ, որքան պահանջում է պիտանիության (պահպանման ժամկետը) սահմանված ժամկետը։

**5.2. Ոչ բջջային բաղադրիչները**

100. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկը կարող է պարունակել այնպիսի ոչ բջջային բաղադրիչներ, ինչպիսիք են կենսանյութերը, կենսաակտիվ մոլեկուլները, սպիտակուցները կամ քիմիական ծագման նյութերը։ Դրանք կարող են կատարել կառուցվածքային օժանդակում, ստեղծել աճի համար հարմար միջավայր, կենսաբանական ազդանշանում կամ այլ գործառույթներ։ Դրանք նույնպես կարող են օգտագործվել *ex vivo* մանիպուլյացիաների գործընթացում։

101. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բաղադրիչ մաս չհանդիսացող մատրիքսները, կարկասները, սկաֆոլդները, բժշկական արտադրատեսակները, կենսանյութերը և կենսամոլեկուլները դիտարկվում են որպես սոմատոթերապևտիկ պատրաստուկի օժանդակ նյութեր։ Բջիջների և (կամ) հյուսվածքների հետ համակցությամբ առաջին անգամ օգտագործվող օժանդակ նյութերի նկատմամբ կիրառվում են նոր օժանդակ նյութերի նկատմամբ պահանջները՝ սահմանված գրանցման և փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածի I–ին մասով։ Ստանդարտ օժանդակ նյութերը նույնպես անհրաժեշտ է բնութագրել բջիջների հետ դրանց համակցության մասով։

102. Օժանդակ նյութերի ընտրության, դրանց հատկությունների, բնութագրերի, դիզայնի և կարկասի, սկաֆոլդի կամ մատրիքսի փորձարկումների մասին տեղեկություններն անհրաժեշտ է դրա դեղագործական մշակման շրջանակներում ներառել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում։

103. Եթե սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկը պարունակում է պատրաստուկի ներմուծումից հետո բջիջների առաքման մոդիֆիկացման կամ տեղային պահման ապահովման համար նախատեսված բաղադրիչներ, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել այդ բաղադրիչների մշակման մասին համապատասխան տվյալներով հաստատված գիտական հիմնավորում։ Պահանջվում է առանձին ոչ բջջային բաղադրիչների գնահատում, թեպետ այդ գնահատման տարրերը թույլատրվում է ներառել որպես մեկ ամբողջական սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի գնահատմանն ուղղված հետազոտության մեջ։ Եթե ոչ բջջային բաղադրիչի անվտանգությունը որոշվել է բժշկական արտադրատեսակի կամ այլ դեղապատրաստուկի գրանցման շրջանակներում, ապա այդ գնահատման տարրերը կիրառվում են դրա անվտանգության և պիտանիության գնահատման նկատմամբ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կազմում օգտագործելիս (եթե դա հիմնավորված է)։

104. Անհրաժեշտ է նկարագրել համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ոչ բջջային բաղադրիչների կառուցվածքային և գործառութային բնութագրերի համապատասխանությունը։ Անհրաժեշտ է գնահատել բժշկական արտադրատեսակի հետ բջջային բաղադրիչի և ցանկացած լրացուցիչ ոչ բջջային բաղադրիչի փոխազդեցությունը, ինչպես նաև որպես մեկ ամբողջություն համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մշակման և բնութագրերի մասով տվյալներ ներկայացնել։

105. Բջիջների և հյուսվածքների տարբերակումը և գործառութայնությունը զգալիորեն պայմանավորված են միկրոշրջապատով և ուստի՝ կենսանյութերի և բջջային ազդանշանային կենսամոլեկուլների ընտրությամբ (օրինակ՝ աճի գործոններով): Այս կապակցությամբ անհրաժեշտ է անցկացնել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կենսանյութերի և այլ ոչ բջջային բաղադրիչների կրիտիկական հատկությունների և գործառութային պիտանիության, օրինակ՝ կենսահամատեղելիության և մեխանիկական ամրության ստուգման համար հետազոտություններ։

106. Հաստատելու համար այն, որ կենսանյութի հատկությունները չեն խոչընդոտում հյուսվածքի կամ այն բջիջների աճը և ճիշտ գործառույթը, որոնց հետ այն կապի մեջ է և նպաստում են պատրաստուկի համընդհանուր ազդելուն, անհրաժեշտ է, մասնավորապես՝ կատարել հետևյալը՝

ա) հաստատել կենսանյութում այն բաղադրիչների կամ լվացահանվող նյութերի բացակայությունը, որոնք կարող են թունավոր լինել՝ բջիջների աճի և (կամ) պլանավորված գործունեության համար․

բ) սահմանել բնութագրեր կառուցվածքի պահպանման, կենսունակության օպտիմալացման և բջջային աճի կամ այլ գործառութային բնութագրերի համար կարևոր հատկությունների (օրինակ՝ տեղագրության, մակերեսային քիմիայի, դոզավորման) համար․

գ) հաստատել բջիջների կամ հյուսվածքների հետ կառուցվածքային նյութի կենսահամատեղելիությունը, որն արտադրության ժամանակ և, մինչև կիրառումը՝ պահպանում է բջիջների ցանկալի տարբերակումը, գործառութայնությունը և գենոտիպը․

դ) սահմանել ցանկացած կենսաակտիվ մոլեկուլի ձերբազատման կինետիկան և (կամ) դեգրադացման արագությունը ՝ պլանավորվող ազդեցության հասնելու համար դրանց պիտանիությունը ստուգելու համար։

107. Կենսահամատեղելիության որոշման համար անհրաժեշտ է սահմանել այն կենսաբանական պատասխանների բնույթը, որոնք կենսանյութը պետք է առաջացնի տիրոջ հյուսվածքի մեջ կամ բջջային բաղադրիչներում, և ներկայացնի ապացույց առ այն, ոը ռելեվանտ մոդելի վրա ապահովվում է ցանկալի հյուսվածքային պատասխանը։

108. Ոչ բջջային բաղադրիչների կայունությունն անհրաժեշտ է գնահատել բջջային բաղադրիչների առկայության և բացակայության դեպքում՝ որոշելու համար, արդյոք ոչ բջջային բաղադրիչը ենթարկվում է դեգրադացման կամ ֆիզիկաքիմիական փոփոխությունների (օրինակ՝ ագրեգացման, օքսիդացման), որոնք կարող են ազդել պատրաստուկի որակի, բջջային վարքագծի և բջիջների կենսունակության վրա։ Անհրաժեշտ է գնահատել բջջային բաղադրիչների կամ շրջակա հյուսվածքների ազդեցությունը դեգրադացման (արագություն և արտադրանք, եթե կիրառելի է) ազդեցությունը կամ կառուցվածքային բաղադրիչի կայունությունը՝ հաշվի առնելով նույնպես ոչ բջջային բաղադրիչների ազդեցությունը պատրաստուկի պիտանիության սպասվող ամբողջ ժամկետի ընթացքում։ Բժշկական արտադրատեսակների կենսաբանական գնահատման նկատմամբ կիրառվող ընդհանուր սկզբունքները կարող են կիրառվել նույնպես սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կազմում օգտագործման համար նախատեսված կենսանյութերի գնահատման նկատմամբ։ Նման գնահատումը ներառում է կենսանյութի բնութագրերի սահմանման ծրագիր, փորձարկումներ և առկա տվյալների դիտարկումը՝ գնահատելու համար կենսանյութի ներգործության արդյունքում ոչ ցանկալի կենսաբանական ռեակցիայի առաջացման ներուժը՝ ԳՕՍՏ ԻՍՕ 10993-13 միջպետական ստանդարտի սկզբունքներին, ինչպես նաև ԳՕՍՏ ԻՍՕ 10993 սերիայի միջպետական ստանդարտների մյուս մասերին համապատասխան, որոնք պարունակում են այնպիսի մեթոդներ, որոնք կիրառվում են նյութերի բնութագրերի, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկներում օգտագործվող կենսանյութերի կենսաբանական անվտանգության և դեգրադացման գնահատման համար։ Համակցված սոմատոթերապևտիկ պատրաստուկների գործնական կիրառման համար սպեցիֆիկ կենսահամատեղելիության ասպեկտները հաստատելու նպատակով կատարվում են լրացուցիչ հետազոտություններ (օրինակ՝ հարակցման, բջիջների աճի հետազոտություններ)։

**5.3. Պատրաստի դեղապատրաստուկ**

109. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կազմի և արտադրության եղանակի (,դեղագրությանե) մշակումից հետո (ինչպես նաև համակցված դեղապատրաստուկի առաքման համակարգի մշակման) բաղադրիչների դերի և կազմի պիտանիության որոշման համար պարամետրերը պետք է ներկայացվեն պատրաստի դեղապատրաստուկի կազմի հիմնավորման մեջ։

110. Դեղապատրաստուկի գործառութայնության փորձարկման համար առանցքային պարամետրերը պետք է հիմնավորվեն մշակման տվյալներին և որակին ներկայացվող վերջնական պահանջներին համապատասխան։ Նպատակահարմարության դեպքում թույլատրվում է մշակման ընթացքում ներառել կազմի և (կամ) առաքման համակարգի և (կամ) համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի *in vitro* և *in vivo* փորձարկումները։

**6. Տեղեկատվության հետագծելիության ապահովում**

111. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մասին տեղեկատվության ամբողջական հետագծելիության համակարգը (դոնորի մասին, հենց դեղապատրաստուկի, դրա արտադրության համար ելանյութերի, մինչև պացիենտը առաքման գործընթացների մասին) անհրաժեշտ է դրա անվտանգության և արդյունավետության մշտադիտարկման համար։ Այդ համակարգի ստեղծումը և պահպանումը պետք է իրականացվի այնպես, որ ապահովվի Դեղազգոնության գործելակերպի կանոններին համապատասխան հետագծելիության ու դեղազգոնության նկատմամբ պահանջներին համաձայնեցվածությունը և համատեղելիությունը։

112. Անհրաժեշտ է ստեղծել բջիջների դոնացիայից և նախապատրաստումից մինչև արտադրողը և օգտվողը (բժշկական հաստատության) հետագծելիություն ապահովող և դոնորի ու ռեցիպիենտի անանունությունն ապահովող երկմակարդակ համակարգ։ Հյուսվածքներ նախապատրաստելիս պետք է դոնորի և դոնացիայի միջև հետագծելի կապ սահմանվի։ Արտադրական հարթակում պետք է դոնացիայի և արտադրանքի միջև հետագծելի կապ սահմանվի, իսկ բժշկական հաստատությունում պետք է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի և ռեցիպիենտի միջև հետագծելի կապ սահմանվի։ Համակարգը պետք է ապահովի լրիվ հետագծելիություն՝ դոնորից մինչև ռեցիպիենտ ծածկագրման անանուն համակարգերի միջոցով։

113. Արտադրողները պետք է ռացիոնալ կերպով ստեղծեն ծածկագրման իրենց համակարգերը՝ հենվելով հյուսվածքների նախապատրաստում իրականացվող հաստատության ծածկագրման համակարգի վրա և մշակելով այն այնպես, որ դյուրացվի դոնացիայից մինչև արտադրանք և մինչև պացիենտ հետագծելիությունը։ Ստվերագծային ծածկագրման համակարգերը և բազմաէջ կպչուն պիտակները (ստիկերները) հարմար գործիքներ են՝ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկները պացիենտների շրջանում կիրառելու հետագծելիությունն ապահովելու նպատակով։

**7. Համադրելիությունը**

114. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկ մշակելիս անհրաժեշտ է նախատեսել արտադրության գործընթացի հնարավոր փոփոխությունները, որոնք կարող են ազդել պատրաստի արտադրանքի վրա։ Հաշվի առնելով սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բարդ և դինամիկ բնույթը՝ կարևոր է ամբողջությամբ գնահատել և հետևել գրանցման դոսյեում մշակման բոլոր փուլերը։ Դա հատկապես կարևոր է, եթե սկսվել են կլինիկական հետազոտությունները։ Անհրաժեշտ է պահպանել նմուշների փորձարարական նախատիպերի վարքագծի և բնութագրերի մասին տվյալները, քանի որ դրանք կարող են պատրաստի արտադրանքի գնահատման համար կարևոր տեղեկատու տեղեկությունների աղբյուր ծառայել։ Հենարանային կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ թույլատրվում է փոփոխություններ կատարել արտադրական գործընթացում և պատրաստի արտադրանքում։

115. Կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող նյութերը պետք է մանրամասն բնութագրվեն, որպեսզի հնարավոր լինի ապացուցելու արտադրության կայունությունը։ Արտադրողները պետք է հաշվի առնեն սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանման արդյունքում որոշված կրիտիկական պարամետրերը՝ մշակման ամբողջ ընթացքում համադրելիության անհրաժեշտ հետազոտությունների անցկացման համար անհրաժեշտ անալիտիկ գործիքների ստեղծման համար։ Փոփոխություններ կատարելուց հետո արտադրված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համադրելիության հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների նկատմամբ (սույն կանոնների 9.1 և 9.2 գլուխներին համապատասխան):

116. Եթե վերլուծական և (կամ) նախակլինիկական մակարդակներում համադրելիություն սահմանելը հնարավոր չէ, ապա այն պետք է հաստատել տվյալ կլինիկական հետազոտությունների օգնությամբ։

**8. Նախակլինիկական մշակում**

117. Նախակլինիկական հետազոտությունները պետք է հաշվի առնեն սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնույթը և ծավալով համաչափ լինեն կլինիկական կիրառման հետ կապված ակնկալվող ռիսկին։

118. Նախակլինիկական հետազոտություններում անհրաժեշտ է արտացոլել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի փոփոխականությունը։ Դեղապատրաստուկների դեղաբանական և թունաբանական փորձարկումների մասով գրանցման և փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածի I –ին մասի 4-րդ բաժնում նկարագրված հետազոտությունների ծավալի նկատմամբ ստանդարտ մոտեցումները ոչ միշտ են կարող կիրառելի լինել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի նկատմամբ։ Այդ պահանջներից ցանկացած շեղում անհրաժեշտ է հիմնավորել։ Եթե սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բջիջները ենթարկվել են գենետիկական մոդիֆիկացման, ապա նախակլինիկական մշակումն անհրաժեշտ է կատարել սույն կանոնների 32 րդ գլխին համապատասխան։

119. Նախակլինիկական հետազոտությունների նպատակները սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ազդեցության սկզբունքի հաստատման ցուցադրումն են, ոչ միայն մինչև կլինիկական հետազոտությունների սկիզբը, այլ նաև դրա կլինիկական մշակման ընթացքում մարդու պատասխանը կանխատեսող՝ դեղաբանական և թունաբանական ազդեցությունների որոշումը։ Այդ հետազոտությունների խնդիրներին են դասվում՝

կլինիկական հետազոտությունների համար սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի անվտանգ դեղաչափերի ընտրության համար տեղեկությունների ստացումը․

ներմուծման ուղու և կիրառման սխեմայի հիմնավորման համար տեղեկությունների ստացումը․

անցանկալի ռեակցիաների հայտնաբերման նպատակով էքսպոզիցիայի տևողության և հետագա դիտարկման տևողության մասին տեղեկությունների ստացումը

թիրախ օրգանների սահմանումը

թունավորության հետազոտություն և այդ դեղապատրաստուկներն ստացող պացիենտների մշտադիտարկման պարամետրերի սահմանումը։

120. Նախակլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան կենդանական մոդելների վրա։ Եթե համապատասխան կենդանական մոդելները հնարավոր չէ մշակել, ապա կենդանիների վրա կատարվող հետազոտությունները թույլատրվում է փոխարինել *in vitro* հետազոտություններով։ Նախակլինիկական մշակման ծրագիրը և կոնկրետ կենդանի մոդելի ընտրության համար օգտագործվող չափանիշները պետք է հիմնավորվեն։ Կենսաբանորեն ակտիվ մոլեկուլների էքսպրեսիայի մակարդակը, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ներմուծման ուղիները և փորձարկվող դեղաչափերը պետք է համապատասխանեն մարդու համար պլանավորվող կլինիկական կիրառմանը։

121. Հետազոտություններ պլանավորելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն կանոնների 5.3 և 5.4 գլուխների դրույթները։ Կենդանիների քանակը, դրանց սեռը, դիտարկման հաճախականությունը և տևողությունը պետք է բավարար լինեն՝ հնարավոր անցանկալի ազդեցությունները հայտնաբերելու համար։

122. Անհրաժեշտ է հաստատել դրանց նպատակային ֆունկցիայի համար բոլոր կառուցվածքային բաղադրիչների անվտանգությունը և պիտանիությունը՝ հաշվի առնելով դրանց ֆիզիկական, մեխանիկական, քիմիական և կենսաբանական հատկությունները (համաձայն սույն գլխի 4.2 բաժնի)։

**8.1. Դեղաբանություն**

**8.1.1. Առաջնային դեղադինամիկա**

123. Նախակլինիկական հետազոտությունները պետք է բավարար լինեն՝ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ազդեցության սկզբունքը հաստատելու համար։ Հարմար մոդելների վրա *in vitro* կամ *in vivo* կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում անհրաժեշտ է բացահայտել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կիրառման հետ կապված հիմնական ազդեցությունները։

124. Օրգանիզմում սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի դեղադինամիկ ազդեցության բացահայտման նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել կենսաբանական ակտիվության բավականաչափ հիմնավորված մարկերներ։

125. Այն դեպքում, երբ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կիրառումն իրականացվում է արատավոր բջիջների կամ հյուսվածքի (հյուսվածքի ռեգեներացում) գործառույթի վերականգնման նպատակով՝ խախտված գործառույթների վերականգնումը հաստատելու համար անհրաժեշտ է կատարել գործառութային թեստեր։ Եթե կիրառումն անհրաժեշտ է օնկոլոգիական պացիենտների ադոպտիվ իմունաթերապիայի անցկացման համար, ապա կենսաբանական արդյունքն անհրաժեշտ է հիմնավորել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի իմունոլոգիական ազդեցությունը նկարագրող տվյալներով։

126. Ընտրված կենդանական մոդելը կարող է հիմնվել իմունակոմպրոմետացված, նոկաուտային կամ տրանսգենային կենդանիների օգտագործման հիման վրա։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ուսումնասիրման հոմոլոգիական մոդելը կարող է ունենալ առավելություններ, քանի որ հետերոլոգ մոդելներում *in vivo* ներմուծված բջիջների կամ հյուսվածքի վարքագիծը տեսակին հատուկ անհամապատասխանությունների արդյունքում կարող է փոփոխվել։ Ցողունային բջիջների տարբերակման հետազոտության մեջ հարկավոր է օգտագործել հոմոլոգ մոդելներ։ Առաջնային դեղադինամիկայի վերլուծությունների մաս կարող են լինել բջջային և հյուսվածքային մորֆոլոգիայի, պրոլիֆերացիայի, ֆենոտիպի, հետերոգենության և տարբերակման աստիճանի ուսումնասիրությանն ուղղված *in vitro* հետազոտությունները։

127. Հետազոտությունները հնարավորինս անհրաժեշտ է անցկացնել ցանկալի արդյունքի հասնելու համար պահանջվող՝ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի նվազագույն կամ օպտիմալ էֆեկտիվ քանակության որոշման համար։

**8.1.2. Երկրորդային դեղադինամիկա**

128. Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել մարդու սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի պոտենցիալ անցանկալի ֆիզիոլոգիական ազդեցությունները՝ ներառյալ կենդանիների համապատասխան մոդելների վրա կենսաակտիվ պրոդուկտները։ Բջիջները կարող են գաղթել ներմուծման տեղից, այդ թվում՝ համակարգային ներմուծումից հետո, կարող են բնակեցնել ոչ թիրախային օրգանները և հյուսվածքները։ Բացի այդ՝ սոմատիկ բջիջները կարող են արտազատել լրացուցիչ կենսաբանական բջիջներ (հետաքրքրող սպիտակուցից բացի), որոնք կարող են ունենալ լրացուցիչ թիրախ օրգաններ։

**8.1.3. Դեղաբանական անվտանգությունը**

129. Անվտանգության նախակլինիկական հետազոտություններ կազմակերպելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության մարմինների ակտերի դրույթները։

130. Դեղաբանական անվտանգությունն անհրաժեշտ է դիտարկել յուրաքանչյուր սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համար առանձին՝ պայմանավորված դրա բնութագրերով։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բջիջները կարող են արտազատել դեղաբանորեն ակտիվ նյութեր՝ հանգեցնելով կենտրոնական նյարդային համակարգի, սրտի, շնչառական օրգանների, երիկամների կամ ստամոքսաաղիքային տրակտի կողմից ապագործառույթների։

131. Անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն, որ տեսականորեն հենց բջիջները նույնպես կարող են առաջացնել նման հետևանքներ (օրինակ՝ եթե խոսքը ինֆարկտից ախտահարված սրտի շրջանում փոխպատվաստված ցողունային բջիջների կամ մկանային բջիջների մասին է)։

**8.1.4. Կինետիկա, միգրացիա և պերսիստենցիա**

132. Աբսորբման, բաշխման, նյութափոխանակության և դուրսբերման ստանդարտ հետազոտությունները, որպես կանոն, կիրառելի չեն մարդու սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համար։ Միևնույն ժամանակ անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություններ հյուսվածքներում բաշխման, բջիջների կենսունակության, գաղթի, աճի և նոր հյուսվածքային միջավայրի ներգործությամբ պայմանավորված բջիջների ֆենոտիպի հնարավոր փոփոխության ցուցադրման համար։

133. Բջիջները կարող են գաղթել, ինչն էլ առաջացնում է տարբերակման ներուժ ունեցող բջիջների էկտոպիկ ընտելացման հետևանքով անցանկալի ռեակցիաների մասով։ Տվյալ հնարավորության իրագործման հավանականությունը հարկավոր է գնահատել կենդանիների վրա՝ օգտագործելով բջիջների սպեցիֆիկ նույնականացման համապատասխան եղանակները։

134. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բջջային նյութի կենսաբաշխման ուսումնասիրության առնչությամբ մանր կենդանիների օգտագործումը, քան խոշոր կենդանիներինը, թույլ է տալիս հասնել բջիջների առավել ճշգրիտ հայտնաբերման։

135. Կենսաբանորեն ակտիվ կենսաբջիջներ արտադրող սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մասով անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այդ կենսամոլեկուլների բաշխումը, էքսպրեսիայի տևողությունը և մակարդակը, ինչպես նաև նպատակային օրգանների հյուսվածքներում բջիջների կենսունակությունը և գործառույթի կայունությունը։

**8.1.5. Բջիջների փոխազդեցությունը**

136. Անհրաժեշտ է հետագծել ներմուծված բջիջների և շրջապատող հյուսվածքի փոխազդեցությունը ոչ բջջային կառուցվածքային բաղադրիչների և կենսաակտիվ մոլեկուլների հետ, ինչպես նաև սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ինտեգրումը շրջապատող հյուսվածքներում։

**8.2. Թունաբանություն**

137. Թունաբանական հետազոտությունների անհրաժեշտությունը պայմանավորված է դեղապատրաստուկի տեսակով։ Միևնույն ժամանակ, քանի որ հետազոտության ստանդարտ դիզայնները կարող են հարմար չլինել, անհրաժեշտ է ներկայացնել օգտագործված մոդելների կամ հետազոտությունների անցկացումից հրաժարման գիտական հիմնավորում։

138. Դեղապատրաստուկի թունավորությունը կարող է առաջանալ արտադրական պրոցեսում առաջացած՝ բջիջների հատկությունների չկանխատեսված փոփոխության հետևանքով (օրինակ՝ այնպիսի, ինչպիսիք են սեկրեցիայի փոփոխված պրոֆիլները և բջիջների տարբերակման հետևանքով բջջային նյութի *in vivo* վարքագծի փոփոխությունը)։ Թունավորություն առաջացնելու ունակ այլ պոտենցիալ գործոններ ներառում են սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ալոգեն կիրառումը, արտադրական պրոցեսում օգտագործվող կամ դեղապատրաստուկի ոչ բջջային բաղադրիչի մաս հանդիսացող բաղադրիչների առկայությունը, ոչ ցանկալի քանակություններով կամ տեղայնացման ոչ ցանկալի տեղերում ներմուծված բջիջների գերզարգացումը։

139. Ստանդարտ թունաբանական հետազոտությունները, այնուամենայնիվ, կարող են պահանջվել, օրինակ՝ համակցված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների համար, որոնք իրենց կազմում պարունակում են այլ դեղապատրաստուկներ կամ նյութեր (այդ թվում՝ ադյուվանտներ կամ ցիտոկիններ կամ ռադիոակտիվ նյութեր)։ Միջդեղորայքային փոխազդեցությունների հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը պայմանավորված է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի նպատակային նշանակությամբ և տարատեսակով և պետք է հիմնավորված լինի։

140. Հենց բջիջների և (կամ) բջիջների կողմից արտադրվող դեղաբանորեն ակտիվ նյութի նկատմամբ իմունային պատասխանի ինդուկցիան կարող է մոդուլավորել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի արդյունավետությունը։ Այս կապակցությամբ անհրաժեշտ է հաշվի առնել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի հնարավոր իմունային պատասխանը։ Արտազատվող նյութերի իմունագենության գնահատման մասով ցուցումները բերված են սույն կանոնների 5.3 և 5.4 գլուխներում։

141. Եթե բջիջները կիրառվում են իմունաթերապիայի նպատակով (օրինակ՝ օնկոլոգիական հիվանդությունների իմունաթերապիայի համար դեղապատրաստուկներ), ապա անհրաժեշտ է հաշվի առնել աուտոիմունիտետը։

**8.1.2. Միակի և կրկնակի (բազմակի) ներմուծման դեպքում թունավորության հետազոտությունները**

142. Թունաբանական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան կենդանական մոդելների վրա։ Եթե մարդկային բջիջները չեն ենթարկվում անհապաղ մերժման, ապա թունաբանական հետազոտությունները թույլատրվում է միավորել դեղաբանական անվտանգության, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի տեղային տանելիության կամ արդյունավետության կոնցեպցիայի ստուգման հետազոտությունների հետ։ Որոշ ալոգեն սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մասով թույլատրվում է օգտագործել բնութագրված համանման կենդանի բջիջներ, եթե դրանք չեն մերժվում ռեցիպիենտի օրգանիզմի կողմից։

143. Նման հետազոտություններում դիտարկումների տևողությունը կարող է լինել ավելի, քան միակի ներմուծման դեպքում ստանդարտ հետազոտություններում, քանի որ բջիջները նախատեսված են երկարատև գործելու կամ երկարաժամկետ ազդեցությունների ինդուկցիայի համար, ինչը պետք է արտացոլել այդ հետազոտությունների դիզայնում։ Դոզավորման ուղին և ռեժիմը պետք է արտացոլեն պատրաստուկի նախատեսվող կլինիկական կիրառումը։ Կրկնակի (բազմակի) ներմուծման դեպքում թունավորության հետազոտությունները նշանակալի են, եթե սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կլինիկական կիրառումը նախատեսում է կրկնակի (բազմակի) ներմուծում։

**8.2.2. Տեղային տանելիության հետազոտությունները**

144. Անհրաժեշտ է վերլուծել կենդանիների համապատասխան տեսակների վրա տեղային տանելիության հետազոտության անցկացումը։ Տեղային տանելիությունը, հյուսվածքային համատեղելիությունը և արտազատվող նյութերի տանելիությունն անհրաժեշտ են թունավորության հետազոտություններում գնահատել միակի և կրկնակի (բազմակի) ներմուծման դեպքում։

**8.2.3. Թունավորության մյուս տեսակների հետազոտությունները**

145. Անհրաժեշտ է առանձին յուրաքանչյուր սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համար դիտարկել սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բջիջների կամ ռեցիպիենտ բջիջների նեոպլաստիկ տրանսֆորմացիայի արդյունքում ուռուցքների առաջացման ինդուկցիայի ռիսկը։ Քաղցկեղածնության ստանդարտ հետազոտությունները ոչ միշտ են հնարավոր կատարել։ Ուռուցքածնության հետազոտությունները նախընտրելի է անցկացնել այն բջիջների հետ, որոնք գտնվում են դրանց կուլտիվացման սահմանին կամ նույնիսկ դրանից էլ բարձր։ Ուռուցքածնության և քաղցկեղածնության հետազոտությունների ժամանակ առավել մանրակրկիտ անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այն հյուսվածքները, որոնցում՝ ըստ կենսաբաշխման հետազոտությունների արդյունքների, հայտնաբերվել են համապատասխանաբար ներմուծված բջիջներ կամ էքսպրեսիայի արտադրանք։

146. Մարդու սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի գենաթունավորության հետազոտությունն անցկացնելը չի պահանջվում, եթե միայն էքսպրեսիայի որևէ արտադրանքի բնույթը չի վկայում ռեցիպիենտի բջիջների գենոմի վրա ուղղակի ներգործության մասին։

147. Ռեպրոդուկտիվ և օնտոգենետիկ թունավորության հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը պայմանավորված է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի բնութագրով և պետք է առանձին որոշվի յուրաքանչյուր սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համար։

**9. Կլինիկական մշակում**

**9.1. Ընդհանուր ասպեկտները**

148. Ընդհանուր առմամբ, երբ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկը մտնում է կլինիկական մշակման փուլ, դրան ներկայացվում են նույն պահանջները, ինչ այլ դեղապատրաստուկների։ Գրանցման և փորձաքննության կանոններին, ինչպես նաև համապատասխան նոզոլոգիաների ուսումնասիրության մասով բժշկական գիտական գրականության տվյալներին համապատասխան՝ կլինիկական մշակման պլանը պետք է ներառի դեղադինամիկ հետազոտությունները, դեղակինետիկ հետազոտությունները, ազդեցության մեխանիզմի հետազոտությունները, դեղաչափերի որոնման մասով հետազոտությունները և պատահականացված կլինիկական հետազոտությունները։

149. Հաշվի առնելով սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների սպեցիֆիկ կենսաբանական բնութագրերը՝ կլինիկական մշակման համար թույլատրվում է այլընտրանքային մոտեցումների կիրառում կլինիկական հետազոտությունների I - III փուլերի նկատմամբ (ստանդարտ մոտեցման օգտագործման անհնարինության համապատասխան հիմնավորումը ներկայացնելու դեպքում)։ «Կոնցեպցիայի հաստատման» (ազդեցության մեխանիզմի հետազոտություն) ցուցադրման և անվտանգության ու արդյունավետության գնահատման համար կլինիկապես նշանակալի վերջնակետերի ընտրության համար օգտագործվում են նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքները, պաթոլոգիայի բուժման նախորդ կլինիկական փորձը և սկզբնական կլինիկական հետազոտությունների տվյալները։ Հայտատուն սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մշակման տարբերակների նկատմամբ տարբեր մոտեցումների առկայության դեպքում պետք է, Գրանցման կանոնների 26-րդ կետին համապատասխան, գիտական խորհրդատվության համար դիմի անդամ պետության լիազոր մարմին (փորձագիտական կազմակերպություն)։

150. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի պլանավորվող թերապևտիկ ազդեցության ապահովման համար կարող է պահանջվել հատուկ վիրաբուժական ընթացակարգերի օգնությամբ դրա ներմուծում կամ ներմուծման հատուկ մեթոդ, կամ էլ ուղեկցող թերապիայի անցկացում։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների կենսաբանական ազդեցությունները պայմանավորված են *in vivo* շրջապատով և կարող են փոփոխվել տեղակալման գործընթացի կամ պացիենտի կողմից իմունային ռեակցիայի կամ դեղապատրաստուկի ազդեցության ներքո։ Կլինիկական մշակման հետ կապված՝ տվյալ պայմաններն անհրաժեշտ է հաշվի առնել նման դեղապատրաստուկների վերջնական օգտագործման դեպքում։ Դրանց ստանդարտացումը և օպտիմալացումը պետք է լինեն կլինիկական մշակման հետազոտությունների անբաժանելի մասը։ Թերապևտիկ ընթացակարգը որպես մեկ ամբողջություն (ներառյալ ներմուծման եղանակը, անհրաժեշտ ուղեկցող դեղապատրաստուկները (օրինակ՝ իմունասուպրեսիայի ռեժիմի ապահովման համար)) ենթակա է ուսումնասիրման և նկարագրման պատրաստուկի մասին տեղեկատվության (դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի) մեջ։

**9.2. Դեղադինամիկա**

151. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների ազդեցության մեխանիզմի մանրամասն ընկալման բացակայության դեպքում դրանց հիմնական ազդեցությունները պետք է ուսումնասիրվեն և սահմանվեն։ Եթե սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկը նախատեսված է արատավոր կամ քայքայված բջիջների կամ հյուսվածքի գործառույթի շտկման համար, անհրաժեշտ է օգտագործել գործառութային թեստեր։ Եթե սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի նպատակային կիրառումը սպասվող ցմահ գործառութայնությամբ բջիջների (հյուսվածքների) վերականգնման կամ փոխարինման մեջ է, ապա հնարավոր դեղադինամիկ մարկերներ կարող են լինել կառուցվածքային կամ հյուսվածքաբանական վերլուծությունները։ Թույլատրվում է օգտագործել համապատասխան դեղադինամիկ մարկերներ (օրինակ՝ մանրադիտակային, հյուսվածքաբանական, տեսանելիացման մեթոդների կամ ֆերմենտատիվ ակտիվության օգնությամբ որոշվող)։

152. Այն դեպքում, երբ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկը ներառում է ոչ բջջային բաղադրիչ, նման համակցությունն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել համատեղելիության, դեգրադացման արագության և գործառութայնության մասով կլինիկական հետազոտություններում։

**9.3. Դեղակինետիկա**

153. Աբսորբման, բաշխման, նյութափոխանակության և դուրսբերման ստանդարտ հետազոտությունները, որպես կանոն, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի համար հարմար չեն։ Անհրաժեշտ է վերլուծել հետազոտություններին ներկայացող պահանջները, դրանց մեթոդաբանությունը և իրագործելիությունը, ուշադրություն դարձնել կենսունակության, պրոլիֆերացման, տարբերակման մշտադիտարկման, օրգանիզմում բաշխման և միգրացիայի վրա, ինչպես նաև պատրաստուկների պլանավորվող կենսունակության ընթացքում գործելուն։

154. Այն դեպքում, երբ նախատեսված է սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կրկնակի (բազմակի) ներմուծում, անհրաժեշտ է վերլուծել այդ դեղապատրաստուկի դոզավորման ռեժիմը՝ *in vivo* պացիենտի օրգանիզմում դրա բջիջների կյանքի սպասվող տևողությանը համապատասխան։

**9.4. Դեղապատրաստուկների դեղաչափի ընտրության հետազոտությունները**

155. Դեղաչափի ընտրությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել՝ հաշվի առնելով որակի ցուցանիշների մշակման և նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքները, ընդ որում՝ դեղաչափը պետք է կապված լինի սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ակտիվության հետ։ Չնայած նրան, որ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի դեղաչափը կարող է որոշվել պացիենտների անհատական բնութագրերով (օրինակ՝ մարմնի զանգվածի կամ ախտահարված հյուսվածքի ծավալի նկատմամբ բջջային զանգվածի խտությունը), հաստատող հետազոտության համար դեղաչափն անհրաժեշտ է հիմնավորել կլինիկական հետազոտությունների I և II փուլերի անցկացման արդյունքներով ստացված տվյալների հիման վրա։

156. I և II փուլերի կլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ պարզվի պլանավորվող ազդեցության ապահովման համար պահանջվող՝ որպես նվազագույն դեղաչափ սահմանվող նվազագույն արդյունավետ դեղաչափը կամ պլանավորվող ազդեցության ապահովման համար պահանջվող՝ որպես դեղաչափերի առավելագույն ընդգրկույթ սահմանվող օպտիմալ արդյունավետ դեղաչափերի ընդգրկույթը՝ արդյունավետության և տանելիության կլինիկական արդյունքների հիման վրա։ Անհրաժեշտ է նաև ուսումնասիրել որպես առավելագույն դեղաչափ սահմանվող՝ առավելագույն անվտանգ դեղաչափը, որը կարելի է ներմուծել կլինիկական անվտանգության հետազոտությունների հիման վրա՝ առանց լուրջ անցանկալի երևույթների առաջացման։

**9.5. Կլինիկական արդյունավետությունը**

157. Արդյունավետության կլինիկական հետազոտությունները պետք է հարմար լինեն՝

կլինիկապես նշանակալի վերջնակետերի օգտագործմամբ՝ պացիենտների նպատակային պոպուլյացիայի մոտ արդյունավետության հաստատման․

դոզավորման համապատասխան ռեժիմի հաստատման համար, որը թույլ է տալիս հասնել օպտիմալ թերապևտիկ ազդեցության․

կիրառվող սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի թերապևտիկ ազդեցության տևողության գնահատման համար․

«օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության գնահատման հնարավորության ապահովման համար՝ հաշվի առնելով նպատակային պոպուլյացիայի համար բուժման առկա այլընտրանքային մեթոդները։

Հաստատող հետազոտությունները պետք է համապատասխանեն համապատասխան նոզոլոգիաների ուսումնասիրման մասով գիտական բժշկական գրականության մեջ բերված ցուցումներին։

158. 157-րդ կետի դրույթներից շեղումները պետք է հիմնավորված լինեն գրանցման դոսյեում՝ նշելով շեղման պատճառները և հիմնավորելով ընտրված հետազոտության ռազմավարությունը։ Օրինակ՝ այն փաստը, որ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ազդեցության բնույթը և մեխանիզմը սկզբունքորեն նոր են, պարտադիր չի նշանակում, որ թերապևտիկ օգուտը պետք է չափվի կոնկրետ նոզոլոգիայի համար հատուկ առաջարկվողներից տարբեր վերջնակետերի օգնությամբ (օրինակ՝ Պարկինսոնի հիվանդության բուժման համար դեղապատրաստուկները բջջային ներպատվաստների հետ համեմատելիս)։

159. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կիրառման համար նոր ցուցումների առկայության դեպքում, որի կիրառման ոլորտում առկա է նոզոլոգիաների միայն սահմանափակ ցանկ, հայտատուն պետք է, գրանցման կանոնների 26-րդ կետին համապատասխան, դիմի լիազոր մարմին (փորձագիտական կազմակերպություն) գիտական խորհրդատվության համար՝ կլինիկական մշակման պլանի հարցով՝ ներառյալ հաստատող կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը։

160. Արդեն վալիդացված կամ ընդունված սուրոգատ վերջնակետերի օգտագործումը հնարավոր է այն պայմանով, որ կարող է հարաբերակցություն հաստատվի կլինիկորեն նշանակալի վերջնակետերի և արդյունավետության միջև։ Երբեմն նպատակային վերջնակետը (օրինակ՝ արթրոզի կանխարգելումը) կարելի է գրանցել միայն հետագա երկարատև դիտարկումից հետո։ Նման դեպքերում սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի արդյունավետության մասին եզրահանգումները գրանցման դոսյեում կարելի է հիմնել սուրոգատ փոփոխականների վրա։ Եթե արդյունավետությունը պայմանավորված է պատրաստուկի երկարատև պերսիստենցիայով, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել պացիենտների երկարատև հսկողության պլան։ Այսպիսով, թույլատրվում է օգտագործել նոր նշանակալի վերջնակետեր (կլինիկական կամ այլ (սուրոգատ)) այդ օգտագործման հնարավորության հիմնավորման առկայության դեպքում։

**9.6. Կլինիկական անվտանգությունը**

161. Անվտանգության մասով տվյալները պետք է թույլ տան հայտնաբերել տարածված անցանկալի երևույթները։ Անվտանգության մասով տվյալները պետք է ներառեն հարակից պատրաստուկների կիրառման նախկին կլինիկական փորձի արդյունքները։

162. Անհրաժեշտ է ընդհանուր առմամբ գնահատել թերապևտիկ ընթացակարգի, օրինակ՝ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ներմուծման համար պահանջվող վիրաբուժական ընթացակարգերի կամ իմունասուպրեսիվ թերապիայի ռիսկը, և օգտագործել գնահատման արդյունքները կլինիկական հետազոտությունների անցկացման հիմնավորման և պացիենտների նպատակային պոպուլյացիայի ընտրության համար։

163. Անհրաժեշտ է դիտարկել նախակլինիկական հետազոտություններում առաջացած անվտանգության բոլոր հարցերը, հատկապես՝ տվյալ հիվանդության համար կենդանական մոդելի բացակայության կամ հոմոլոգիական մոդելի կանխատեսումային արժեքավորությունը սահմանափակող ֆիզիոլոգիական տարբերությունների առկայության դեպքում։

164. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների կլինիկական հետազոտությունների մշակման և հետգրանցումային փուլի ժամանակ հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել կենսաբանական գործընթացներին՝ ներառյալ իմունային պատասխանը, վարակները, չարորակ փոխակերպումները, և ուղեկցող թերապիային։

165. Սպասվող երկարատև կենսունակությամբ դեղապատրաստուկների մասով անհրաժեշտ է պացիենտի հետագա հսկողությունը՝ հաստատելու համար այդ պատրաստուկների երկարատև արդյունավետությունը և անվտանգությունը։

166. Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների ներմուծումների դեպքում անվտանգության կլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել ռիսկի վերլուծության արդյունքներին համապատասխան։ «Առավելագույն անվտանգ դեղաչափի» սահմանումը պետք է նույնպես հաշվի առնի սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կրկնակի (բազմակի) ներմուծման հնարավորությունը։

**10. Դեղազգոնությունը և ռիսկերի կառավարման պլանը**

167. Ռիսկերի կառավարման պլանում անհրաժեշտ է նկարագրել ընթացիկ դեղազգոնությունը և սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի հետագծելիությունը՝ Դեղազգոնության գործելակերպի կանոններին համապատասխան։ Սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների համար կարող է պահանջվել անվտանգության հատուկ հարցերի մշտադիտարկման մասով երկարաժամկետ հատուկ հետազոտությունների անցկացում՝ ներառյալ արդյունավետության կորուստը։

168. Ռիսկերի կառավարման պլանում անհրաժեշտ է ներառել երկարաժամկետ անվտանգության այնպիսի հարցեր, ինչպես օրինակ՝ ինֆեկցիոն ագենտների փոխանցման ռիսկը, իմունածնությունը կամ իմունասուպրեսիան և չարորակ փոխակերպումը, ինչպես նաև սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կազմում ներառված բժշկական արտադրատեսակի կամ կենսանյութի *in vivo* կայունությունը։ Մի շարք դեպքերում անհրաժեշտ է նախատեսել հատուկ դեղահամաճարակաբանական հետազոտությունների անցկացում։ Ռիսկերի կառավարման պլանում հատուկ պահանջները կապված են սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի կենսաբանական բնութագրերի հետ։ «Դոնոր-պատրաստուկ-ռեցիպիենտ» կամ «պատրաստուկ-ռեցիպիենտ» ուղղությամբ աուտոլոգիական պատրաստուկների կիրառման տեղեկությունների և հետևանքների հետագծելիությունն անհրաժեշտ է բոլոր դեպքերում ներառել ռիսկերի կառավարման պլանի մեջ։

**Գլուխ 32․ Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող դեղապատրաստուկների մշակման և ուսումնասիրման որակը, նախակլինիկական և կլինիկական ասպեկտները**

***(գլուխը լրաց. ԵՏՀԽ 22.01.25 թիվ 13)***

**1. Ընդհանուր դրույթները**

1. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջները մշակվում են նպատակային գենետիկական հաջորդականության օգտագործմամբ կամ թերապևտիկ ազդեցության նպատակով (գենաթերապևտիկ դեղապատրաստուկներ), կամ արտադրական նպատակներով բջջային թերապիայի կամ հյուսվածքային ինժեներիայի արտադրանք մշակելիս (օրինակ՝ ինդուցված պլուրիպոտենտ ցողունային բջիջների (iPS) ստեղծման համար, որոնք հետագայում դիֆերենցվում են սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների կամ հյուսվածքային ինժեներիայի պատրաստուկների)։ Բջիջների գենետիկ մոդիֆիկացման մասով գեների տեղափոխման առավել ավանդական մոտեցումներին ավելացվել են գենոմի խմբագրման այնպիսի նոր տեխնիկաներ, ինչպիսիք են՝ CRISPR-Cas, ցինկի մատների նուկլեազներ (ZFN) կամ TALEN։

2. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներին են դասվում հետևյալ խմբի դեղապատրաստուկները (սակայն չեն սահմանափակվում դրանցով)՝

ա) մոնոգենային ժառանգական հիվանդության բուժման համար գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ․

բ) քաղցկեղի իմունաթերապիայի համար գենետիկորեն մոդիֆիկացված դենդրիտային բջիջներ կամ ցիտոտոքսիկ լիմֆոցիտներ․

գ) աճառի վերականգնման համար գենետիկորեն մոդիֆիկացված աուտոլոգիական խոնդրոցիտներ․

դ) սիրտանոթային հիվանդությունների բուժման կամ ախտորոշիչ հետազոտությունների համար գենետիկորեն մոդիֆիկացված նախնի բջիջներ՝ նշանադրված *in vivo* գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների օգնությամբ, հատկապես՝ *in vivo* բաշխման կամ տարբերակման վերլուծությունների համար․

ե) ոսկրային հյուսվածքի վերականգնման համար գենետիկորեն մոդիֆիկացված օստեոգեն բջիջներ․

զ) գենետիկական կառուցվածք պարունակող գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ, որը կարող է ակտիվացվել որոշակի պայմաններում բջիջների էլիմինացման համար՝ արտադրանքի անվտանգ կիրառումը պահպանելու համար։

3. Սույն գլուխը ցուցումներ է պարունակում գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող դեղապատրաստուկներ մշակող հայտատուների համար։ Գենային ինժեներիայի նոր մեթոդներն ի հայտ գալու դեպքում տվյալ գլխի դրույթները կիրառվում են ստացված արտադրանքի հատկություններին և բնութագրերին չհակասող մասով այդ մեթոդներով ստացված արտադրանքի նկատմամբ։

Սույն գլուխը պարունակում է մարդու օգտագործման համար նախատեսված գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող և գրանցման ներկայացվող դեղապատրաստուկների մշակման և գնահատման ցուցումներ, ինչպես նաև գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների որակին, նախակլինիկական ասպեկտներին, անվտանգությանը և արդյունավետությանը ներկայացվող պահանջները։

Սույն գլխի՝ որակի մասով բաժնում բերված են բացառապես նպատակային բջջային պոպուլյացիայի գենետիկական մոդիֆիկացման և արտադրության գործընթացի արդյունքում գոյացող գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների հիման վրա դեղապատրաստուկի համար հատուկ պահանջները։ Սույն գլխի 4-րդ, 7-րդ և 8-րդ բաժիններում նույնպես բերված են ելանյութերի (ներառյալ ռեագենտներին, ելքային հումքին և գենոմի խմբագրման գործիքներին ներկայացվող պահանջները), արտադրական գործընթացում փոփոխությունների ժամանակ համադրելիության ապահովման և դրա վալիդացման մասով պահանջները։

Սույն գլխի 10-րդ բաժնում առկա են նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը վերաբերող պահանջները, որոնք անհրաժեշտ են դեղապատրաստուկի կոնցեպցիայի ապացուցման գնահատման և կենսաբաշխման համար, թունավորության պոտենցիալ թիրախ-օրգանների բացահայտման, կլինիկական հետազոտությունների համար դեղաչափի ընտրության մասին տեղեկությունների ստացման և ներմուծման ուղու ու դոզավորման սխեմայի հիմնավորման համար։ Նախակլինիկական հետազոտությունների մասով բաժինը պարունակում է նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջների մասին ընթացիկ պատկերացումներ՝ քիմերային հակագենային ռեցեպտորների (CAR) և Т-բջջային ռեցեպտորների (TCR) հիման վրա, ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջների և գենոմի խմբագրման արդյունքում ստացվող գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների հիման վրա։

Կլինիկական հետազոտությունների մասով բաժնում առկա են հենց բջջի և տրանսգենի դեղաբանական հատկությունների հետազոտության մասով պահանջներ։ Արդյունավետության հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները հիմնված են նույն սկզբունքների վրա, ինչ ցանկացած այլ դեղապատրաստուկի կլինիկական մշակման պահանջները՝ հաշվի առնելով դրա կիրառման կոնկրետ թերապևտիկ ոլորտը։

Սույն գլխում նույնպես բերված են պատրաստուկի անվտանգության գնահատման անցկացմանը, պացիենտների հետագա հսկողությանը և դեղազգոնությանը ներկայացվող պահանջները։

4. Բջիջների գենետիկական մոդիֆիկացումների անցկացումը հնարավոր է տարբեր մեթոդների օգնությամբ (օրինակ՝ վիրուսային և ոչ վիրուսային վեկտորների, մատրիցային ՌՆԹ–ների, գենոմի խմբագրման գործիքների օգտագործման դեպքում)։ Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջները կարող են ունենալ մարդկային (աուտոլոգիական կամ ալոգեն) կամ կենդանական (քսենոգեն բջիջներ) ծագում, լինել առաջնային կամ ձևավորված բջջային գծեր։ Դեղապատրաստուկներում գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջները կարող են ներկայացվել ինքնուրույն կամ բժշկական արտադրատեսակների հետ համակցությամբ։

5. *ex vivo* բջիջների գենետիկական մոդիֆիկացիայի համար կատարվում են հետևյալ փուլերը՝

ա) բջիջներն անջատվում են համապատասխան դոնորից (մարդ կամ կենդանի) կամ վերցվում են առաջնային բջիջների կամ հյուսվածքների բանկից․

բ) բջիջները նախապատրաստվում են գեների տեղափոխման կամ գենետիկական մոդիֆիկացման համար․

գ) որոշակի տեխնիկայի օգնությամբ և համապատասխան վեկտորի միջոցով նպատակային գենը մոդիֆիկացվում կամ ներմուծվում է բջիջների մեջ․

դ) գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջները հաջորդիվ մշակվում են (օրինակ՝ բաժնեծրարվում են) և պահվում են համապատասխան պայմաններում թարմ պատրաստված կամ կրիոկոնսերվացված արտադրանքի տեսքով։

6. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների ներմուծման հետ կապված վնասի պոտենցիալ ռիսկը պայմանավորված է բջիջների ծագմամբ, վեկտորի տեսակով և (կամ) գենետիկ մոդիֆիկացման համար օգտագործվող մեթոդով, արտադրական գործընթացով, ոչ բջջային բաղադրիչներով և կոնկրետ թերապևտիկ նշանակությամբ։ Ռիսկի գնահատման համար թույլատրվում է կիրառել պատրաստուկի մշակման նկատմամբ ռիսկ-կողմնորոշված մոտեցում։ Դեղապատրաստուկների տվյալ խմբի մշակման մասով ընդհանուր ցուցումները, հաշվի առնելով ռիսկը, բերված են Գրանցման և փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածի IV մասում։ Դեղապատրաստուկների բազմազանությունը կարող է հանգեցնել ռիսկերի շատ տարբեր մակարդակների։ Այդ բազմազանությունը նշանակում է, որ մշակման պլանները և գնահատման մասով պահանջներն անհրաժեշտ է ճշգրտել առանձին յուրաքանչյուր պատրաստուկի համար՝ բազմագործոնային ռիսկ-կողմնորոշված մոտեցմանը համապատասխան։

**2. Կիրառության ոլորտը**

7. Սույն գլխի դրույթները կիրառվում են որպես ակտիվ նյութ՝ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող և մարդկանց կողմից օգտագործման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների նկատմամբ, անկախ նրանից, թե կատարվել է արդյոք գենետիկական մոդիֆիկացումը թերապևտիկ կամ այլ (օրինակ՝ ինդուցված պլուրիպոտենտ ցողունային բջիջների ստեղծում) նպատակներով։

Սույն գլխի դրույթները չեն կիրառվում մանրէային ծագման գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների նկատմամբ։ Ոչ կենսունակ կամ ճառագայթահարված գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների նկատմամբ կիրառվում են սույն գլխի դրույթները՝ պայմանով, որ ազդեցության մեխանիզմը միջնորդված է դեղաբանական, նյութափոխանակության կամ իմունոլոգիական ուղիներով։

8. Սույն գլխով նախատեսված պահանջները վերաբերում են դեղապատրաստուկի գրանցման փուլում գրանցման դոսյեի կազմում ներկայացվող փաստաթղթերին և տեղեկություններին, բացի այդ՝ տվյալ պահանջները դեղապատրաստուկի մշակման փուլում պետք է կիրառեն արտադրողները։

9. Սույն գլուխն անհրաժեշտ է դիտարկել Գրանցման և փորձաքննության կանոնների թիվ 1 հավելվածի IV մասի, սույն կանոնների 31-րդ գլխի, Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող գենաթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մշակման նախակլինիկական և կլինիկական ասպեկտների, որակին ներկայացվող պահանջների, և դեղապատրաստուկների շրջանառության ոլորտում Միության մարմինների այլ ակտերի հետ մեկտեղ։

10. Մարդկային ծագման բջիջների դոնացիան, նախապատրաստումը և փորձարկումները պետք է բավարարեն սույն կանոնների 19 - 20 գլուխներով նախատեսված դոնացիաներին ներկայացվող պահանջներին։ Եթե մարդու արյան բաղադրիչներն օգտագործվում են որպես ելանյութ, ապա մարդու արյան և արյան բջիջների հավաքագրումը, փորձարկումները, մշակումը, պահպանումը և իրացումը պետք է համապատասխանեն օրգանների և հյուսվածքների, ինչպես նաև արյան և դրա բաղադրիչների դոնորության նկատմամբ անդամ պետությունների օրենսդրությամբ սահմանված պահանջներին։

**3. Սահմանումները**

11. Սույն գլխի նպատակներով օգտագործվում են հասկացություններ, որոնք ունեն հետևյալ իմաստը.

**հոմոլոգային կենդանական մոդել՝ կ**ենդանական մոդել, որում մարդու բջիջների հիման վրա դեղապատրաստուկ նմանակելու համար օգտագործվում են կենդանիների բջիջներ․

**ինդուցված պլուրիպոտենտ ցողունային բջիջ՝(iPS)՝** հասուն դիֆերենցված սոմատիկ բջջից արհեստականորեն ստացվող պլյուրիպոտենտ ցողունային բջջի տարատեսակ․

**ինֆեկցիայի բազմաքանակություն (MoI)՝** վիրուսային մասնիկների հարաբերակցությունը թիրախ բջիջների թվի նկատմամբ․

**պերսիստենցիա՝** ներմուծումից հետո գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների կամ տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքի երկարաժամկետ հայտնաբերում.

**գենոմի խմբագրում՝** նուկլեազի հիման վրա այնպիսի գենաինժեներային գործիքների օգտագործմամբ գենետիկական նյութում սայթին հատուկ փոփոխությունների ներդրման տեխնոլոգիա, ինչպես օրինակ՝ ցինկի մատերի նուկլեազներ (ZFN), տրանսկրիպցիայի ակտիվատորին նման էֆեկտորային նուկլեազներ (TALEN), ինժեներային մեգանուկլեազներ և պարբերաբար CRISPR-ասոցացված սպիտակուցի հետ խմբերով տեղակայված կարճ պալինդրոմային կրկնություններ․

**ռիսկ-կողմնորոշված մոտեցում՝** գրանցման դոսյեում ներառվող՝ որակի մասին տվյալների, նախակլինիկական և կլինիկական տվյալների ծավալի որոշման համար ռազմավարություն․

**մոդիֆիկացված TCR-ով T-բջիջներ՝** ուռուցքների հետ ասոցացված ընտրողաբար հակագեներին ուղղված գենետիկորեն մոդիֆիկացված T-բջջային ռեցեպտորներով (TCR) Т-բջիջներ․

**քիմերային հակագենային ռեցեպտորով (CAR-T) T-բջիջներ՝** աուտոլոգիական կամ ալոգեն T-բջիջներ, որոնք գենետիկորեն մոդիֆիկացվում են արհեստական T-բջջային ռեցեպտորի-քիմերային հակագենային ռեցեպտորի (CAR) էքսպրեսիայի համար և որոնք կապվելու են սպեցիֆիկ հակագենի հետ (օրինակ՝ ուռուցքային բջիջների վրա CD19-ով) և ակտիվացնելու են T-բջիջները․

**էպիգենետիկ փոփոխություններ՝** ԴՆԹ-ի նուկլեոտիդային հաջորդականության փոփոխություններից տարբեր մեխանիզմներով առաջացող փոփոխություններ գենի էքսպրեսիայում ։

**4. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող դեղապատրաստուկների արտադրությանը ներկայացվող պահանջները**

**4.1. Նյութեր**

**4.1.1. Ելանյութերը**

12. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներն ստացվում են գեների *ex vivo* տեղափոխման կամ *ex vivo* գենոմի խմբագրման միջոցով։ Երկու ընթացակարգերի մասով օգտագործվում են ելանյութերի տարբեր տեսակներ։ Դրանք ներառում են մարդկային կամ կենդանական բջիջներ և գործիքներ (օրինակ՝ վեկտորներ, մատրիցային ՌՆԹներ), որոնք օգտագործվում են դրանց գենետիկական մոդիֆիկացման համար։ Վերջինները կարող են տարբերվել և պայմանավորված են լինելու գենետիկ մանիպուլյացիայի օգտագործվող ընթացակարգով։

13. Բջիջների գենետիկ մոդիֆիկացման համար օգտագործվող գործիքներով *ex vivo* գեների տեղափոխման համար պետք է նախապատրաստվեն համապատասխանաբար վեկտորը (օրինակ՝ վիրուսային կամ ոչ վիրուսային) և դրանց ստացման համար բաղադրիչները։ Արտադրական գործելակերպի կանոնների դրույթները պետք է կիրառվեն՝ սկսած վեկտորի արտադրության համար օգտագործվող բջիջների բանկերի համակարգից և հետագայում արտադրության բոլոր փուլերում։

14. Բջիջների գենետիկ մոդիֆիկացման համար գենոմի խմբագրման դեպքում կարող են, եթե հայտատուի կողմից հիմնավորված է գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլում, օգտագործվել այնպիսի գործիքներ, ինչպիսք են՝

վեկտորներ (օրինակ՝ վիրուսային կամ ոչ վիրուսային), որոնք կրում են նուկլեինաթթվի հաջորդականություն, ծածկագրում եմ մոդիֆիկացնող ֆերմենտ․

մատրիցային ՌՆԹ որոնք էքսպրեսում են մոդիֆիկացնող ֆերմենտը ․

հենց մոդիֆիկացնող ֆերմենտը․

բջջային գենոմի մոդիֆիկացման համար գենետիկական հաջորդականությունը (օրինակ՝ ուղղորդող գիդային ՌՆԹ(gRNA)) կամ ռիբոնուկլեոպրոտեին (օրինակ՝ գիդային ՌՆԹ-ի հետ նախապես առաջացած կոմպլեքսում Cas9 սպիտակուց)․

ռեպարացիայի համար մատրից (օրինակ՝ գծային ԴՆԹ-ի ֆրագմենտ կամ պլազմիդներ) և դրանց ստացման համար բաղադրիչներ։

15. Եթե օգտագործվում եմ վեկտորներ, մատրիցային ՌՆԹներ կամ սպիտակուցներ, ապա պետք է կիրառվեն Արտադրական գործելակերպի կանոնների դրույթները՝ սկսած նշված նյութերի ստացման (արտադրության) օգտագործվող բանկերի համակարգի նկատմամբ պահանջներից և հետագայում արտադրության բոլոր փուլերում ։

16. Գենետիկ մոդիֆիկացման օգնությամբ ստեղծվող ինդուցված պլուրիպոտենտ ցողունային բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկների մասով Արտադրական գործելակերպի կանոնների և սույն գլխի դրույթները պետք է կիրառվեն բջիջների նախապատրաստուկից հետո՝ ներառյալ ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջների ստեղծումը և ընտրության հետագա գործընթացը։ Ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջների ստեղծման վաղ փուլերում բջջային նյութը կարող է սահմանափակ լինել և նմուշների հասանելիությունն ազդում է փորձարկումների մասշտաբի և գործընթացի որակավորման վրա։ Այդ դեպքերում անհրաժեշտ է պահպանել բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների մասով Արտադրական գործելակերպի կանոնների պահանջները։

Գենետիկորեն մոդիֆիկացված կենդանիներից ստացվող գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներից բաղկացած ակտիվ նյութերի արտադրության դեպքում Արտադրական գործելակերպի կանոնների դրույթները պետք է կիրառվեն քսենոգեն բջիջներին ներկայացվող պահանջներին համապատասխան բջիջների և փորձարկումների նախապատրաստումից հետո։ Եթե օգտագործվում են մարդկային ծագման բջիջներ կամ հյուսվածքներ, ապա անհրաժեշտ է պահպանել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող անբջիջ գենաթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մշակման որակին, նախակլինիկական և կլինիկական ասպեկտներին ներկայացվող պահանջները։

17. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ և լրացուցիչ նյութեր պարունակող համակցված բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի համար (օրինակ՝ կարկասներ, մատրիցներ, սկաֆոլդներ, բժշկական արտադրատեսակներ, կենսանյութեր, կենսամոլեկուլներ և (կամ) այլ բաղադրիչներ), որոնք համակցվում են մանիպուլյացիայի ենթարկված բջիջների հետ, որոնց անբաժանելի մասն են դրանք ձևավորում, այդ լրացուցիչ նյութերը պետք է համարվեն ելանյութեր, նույնիսկ եթե չունեն կենսաբանական ծագում։ Այդ լրացուցիչ նյութերը պետք է որակավորվեն դրանց նպատակային նշանակության մասով՝ սույն կանոնների 31-րդ գլխի դրույթներին համապատասխան։

18. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների և խմբագրված գենոմով արտադրանքի արտադրության համար օգտագործվող ելանյութերը և ելքային հումքը պետք է ենթարկվեն մանրակրկիտ որակավորման` երաշխավորելու համար արտադրության կայուն գործընթացը։ Յուրաքանչյուր ելանյութի մասով տրամադրվող տվյալների ծավալը համանման է տվյալների ծավալին, որը պահանջվում է համապատասխանաբար սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և գենաթերապևտիկ դեղապատրաստուկի ակտիվ նյութի մասով։ Ռիբոնուկլեոպրոտեինի նախապես ձևավորված կոմպլեքսի օգտագործման դեպքում, որը կարող է օգտագործվել գենոմի խմբագրման առանձին ընթացակարգերի ժամանակ, յուրաքանչյուր ելանյութի մասով տվյալները (օրինակ՝ ռեկոմբինանտային սպիտակուցի և գիդային ՌՆԹ-ի) ներկայացվում են ճիշտ նույն ծավալով, ինչ պահանջվում է կենսաբանական դեղապատրաստուկի և քիմիական դեղապատրաստուկի դեղագործական բաղադրամասի համար՝ Գրանցման կանոնների թիվ 1 հավելվածին համապատասխան։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տեղեկություններ արտադրական գործընթացի, նյութերի և հումքի հսկողության, արտադրական գործընթացի բնութագրերի սահմանմանը, արտադրական գործընթացի մշակմանը, արտադրական գործընթացի կրիտիկական փուլերի հսկողությանը, արտադրական գործընթացի վալիդացմանը, վերլուծական մեթոդներին և կայունության մասին։ Ելանյութերի մասին տեղեկություններն անհրաժեշտ է ներառել գրանցման դոսյեի «Ելանյութերի հսկողությունը» բաժնում՝ ինչպես դրանց ինքնուրույն արտադրության, այնպես էլ այլ արտադրողի կողմից մատակարարման դեպքում։ Դրա հետ մեկտեղ՝ վեկտորի և բջիջների մասով կարող են դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի 3.2.S ենթաբաժնում նախատեսվել առանձին մոդուլներ։

19. Անկախ *ex vivo* գեների տեղափոխման ընթացակարգերից կամ գենոմի խմբագրման տեխնոլոգիաներից՝ առաքող վեկտորի կամ *ex vivo* գենետիկ մոդիֆիկացիայի համար օգտագործվող կրիչի տեսակի ընտրությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել՝ ելնելով թիրախ-բջիջների, գենոմի սպասվող մոդիֆիկացիայի, կլինիկական ցուցման բնութագրերից։ Վեկտորի մոլեկուլային դիզայնը պետք է հիմնավորված լինի անվտանգության և արդյունավետության չափանիշներով։ Ինտեգրվող վեկտորների օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է ընտրել համապատասխան դիզայն՝ նվազեցնելու համար ինսերցիոն մուտագենեզի առաջացումը և բարձրացնել վեկտորի անվտանգությունը (օրինակ՝ ինքնաակտիվացվող վեկտորներ (SIN))։ Նմանապես, եթե գենոմը խմբագրող նուկլեազները, ինչպես օրինակ՝ CRISPR/Cas9, էքսպրեսվում են թիրախ բջիջներում, պահանջվում են թիրախային ազդեցությունների մեծացման և ոչ թիրախային ազդեցությունների նվազեցման համար ռազմավարություններ, որոնք պետք է հիմնավորվեն։ Այդ ռազմավարությունները ներառում են նուկլեազի տրանզիենտային (ժամանակավոր) էքսպրեսիա և մոդիֆիկացնող ֆերմենտի ԴՆԹ-կապող ծածկագրվող դոմենների և մոդիֆիկացնող ֆերմենտի ընտրունակության բարձրացման համար փոքր գիդային ՌՆԹ համապատասխան կառուցվածք։

20. Լենտիվիրուսային, ռետրովիրուսային, ադենոասոսացված կամ այլ վիրուսային վեկտորների արտադրության դեպքում, որոնք օգտագործվելու են բջիջների գենետիկ մոդիֆիկացման համար, բջջային գիծ-պրոդուցենտների տրանզիենտ տրանսֆեկցիայի օգտագործմամբ, վեկտորային գործառույթի (գործառույթների) ապահովման համար օգտագործվող պլազմիդների հաջորդականությունը պետք է արտադրության մեջ դրանց օգտագործումից առաջ վերիֆիկացվի։ Ռեկոմբինանտային մատրիցային ՌՆԹ կամ սպիտակուցների արտադրության դեպքում արտադրության համար օգտագործվող՝ պլազմիդների ծածկագրող հաջորդականությունները պետք է ստուգվեն՝ մինչ տրանզիենտ տրանսֆեկցիայի օգնությամբ արտադրության գործընթացում դրանց կիրառումը։

21. Անհրաժեշտ է խուսափել չկապված ԴՆԹ-հաջորդականությունների օգտագործումից (ինչպես օրինակ՝ սելեկցիայի մարկերներ), որոնք կարող են հայտնվել գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների պատրաստուկի մեջ, եթե այլ բան հիմնավորված չէ։

22. Մինչ օգտագործումը՝ վեկտորը պետք է լինի մանրէազերծ։ Անհրաժեշտ է հաստատել դրանում ցանկացած անցանկալի վիրուսային կոնտամինացիայի բացակայությունը՝ ներառյալ վիրուս-օգնականները կամ հիբրիդային վիրուսները, ինչպիսիք են ադենոասոցացված վիրուսային վեկտորների արտադրության համակարգերում, կողմնակի ագենտներով կոնտամինացիայի կամ ռեպլիկատիվ-դեֆեկտիվ վեկտորների համար ռեպլիկատիվ-կոմպետենտ վեկտորների բացակայությունը։ Վերջին դեպքում անհրաժեշտ է օգտագործել վալիդացված զգայուն վերլուծություն (կամ վերլուծությունների համախումբ), ինչպես օրինակ՝ զգայուն բջիջների վրա վարակելիության լրացուցիչ վերլուծությամբ լրացված քանակական ՊՇՌ-վերլուծություն։ Անհրաժեշտ է խուսափել տրանսդուկցիայի գործընթացում չմաքրված վեկտորների օգտագործումից։

23. Կիրառելի լինելու դեպքում անհրաժեշտ է ստեղծել ելանյութերի պահպանման պատշաճ կերպով վերահսկվող համակարգ, որը թույլ է տալիս պահպանել, կորզել և մատակարարել դրանք առանց որևէ թիրախային բնութագրի խախտման։

24. Ելանյութն անհրաժեշտ է պահպանել վերահսկվող և օպտիմալ պայմաններում՝ ապահովելու համար թիրախային նշանակության համար կրիտիկական բնութագրերի, մասնավորապես՝ արտադրանքի որակի կայունության կիրառելի մակարդակի պահպանումը, որին պետք է հետևել կլինիկապես փորձարկված սերիաների պարամետրերի սահմաններում։

**4.1.2. Այլ նյութեր, ռեագենտներ և օժանդակ նյութեր**

25. Բջիջների կուլտիվացման համար օգտագործվող նյութերի և ռեագենտների, տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) և հետագա փուլերի որակը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքի պահանջներին, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան պահանջներին։

26. Անհրաժեշտ է ապահովել վիրուսային անվտանգությունը, ինչպես նաև միջոցներ ձեռնարկել սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի, կենդանական ծագման ցանկացած ռեագենտի կամ նյութի ագենտներով կոնտամինացման ռիսկի նվազեցման համար։ Նման ռեկոմբինանտային սպիտակուցները, օրինակ՝ ֆերմենտները, հակամարմինները, ցիտոկինները, աճի կամ ադհեզիայի գործոնները, անհրաժեշտ է բնութագրել և վերահսկել, եթե դա հիմնավորված է և ռելեվանտ՝ Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի համապատասխան պահանջներին։ Եթե գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող դեղապատրաստուկի արտադրության մեջ օգտագործվում են կառուցվածքային բաղադրիչներ (մատրիքսներ, կարկասներ, սկաֆոլդներ, բժշկական արտադրատեսակներ և այլն) անհրաժեշտ է կիրառել սույն կանոնների 31-րդ գլխի դրույթները։

**4.2. Արտադրական գործընթացը**

27. Արտադրական գործընթացով նախատեսվում են առանձին փուլեր՝ սոմատոթերապևտիկ և գենոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների արտադրության համար։ Յուրաքանչյուր փուլի ներկայացվող պահանջները պետք է համապատասխանեն դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության օրգանների ակտերի պահանջներին (արտադրական գործընթացի պլանավորման և վերհսկողության մասով)։

28. Ցանկացած մանիպուլյացիայի համար ընթացակարգերն անհրաժեշտ է մանրամասն փաստաթղթավորել և մանրակրկիտ հետագծել՝ գործընթացի սահմանված հսկողություններին համապատասխան (ներառյալ գործընթացի պարամետրերը և աշխատանքային ընդգրկույթները, ներարտադրական հսկողությունները կամ փորձարկումները և նյութերի որակի ցուցանիշները)։

29. Արտադրության ժամանակ ռիսկերը կարող են տարբերվել՝ պայմանավորված արտադրանքի տեսակով, ելանյութերի բնույթով և բնութագրերով և արտադրական գործընթացի բարդության մակարդակով։ Ռիսկ-կողմնորոշված մոտեցումն անհրաժեշտ է կիրառել արտադրական գործընթացի պլանավորման նկատմամբ՝ գնահատելու համար որակի ցուցանիշների և արտադրական գործընթացի կրիտիկայնությունը և երաշխավորելու համար պլանավորվող որակով դեղապատրաստուկի սերիաների ռուտինային ստացումը։

30. Անցանկալի փոփոխականությունը (օրինակ՝ կապված կուլտիվացման պայմանների, ակտիվացման փուլերի, տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) միջավայրի և պայմանների կամ վեկտորի կոնցենտրացիայի, տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) արդյունավետության կամ արտադրության ժամանակ ինֆեկցիայի բազմակիության (MoI) հետ) կարող է հանգեցնել արտադրանքի կամ պարունակվող խառնուրդների որակի քանակական և (կամ) որակական տարբերությունների։

31. Ռեպլիկացման ունակ վիրուսների (RCV) վրա որպես ներարտադրական հսկողություն փորձարկումների անցկացումն անհրաժեշտ չէ այն պայմանով, որ ռեպլիկացման ունակ վիրուսի բացակայությունը ցուցադրվել է (վալիդացված և զգայուն վերլուծության կիրառմամբ) վիրուսային վեկտորի ելանյութի մակարդակով և կա գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների արտադրության ժամանակ ռեպլիկացիայի ունակ վիրուսի առաջացումը բացառելու հնարավորություն։ Այդ դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկի գնահատական՝ գնահատելու արտադրության ժամանակ ռեպլիկացման ունակ վիրուսների առաջացման ներուժը։

32. Անհրաժեշտ է տրամադրել վերջնական փաթեթվածքի (օրինակ՝ բջիջների կամ բջիջների կրկնապատկումների պասաժների չափը, քանակությունը, պուլերի միավորման ռազմավարությունները, սերիաների համարների շնորհման համակարգը) մակնշման համար օգտագործվող արտադրական սերիայի հստակ սահմանումը (բջիջների և վեկտորի ստացումից)։

33. Բոլոր դեպքերում (եթե դա իրագործելի է) հետագա վերլուծության համար անհրաժեշտ է պահպանել արխիվային նմուշները։

**4.2.1. Բջիջների պատրաստում և կուլտիվացում**

34. Անհրաժեշտ է պահպանել սույն կանոնների 31-րդ գլխի 4-րդ բաժնի դրույթները՝ արտադրության գործընթացների և դրա հսկողության շրջանակներում բջիջների պատրաստման և կուլտիվացման փուլերի մասով։

35. Ելանյութի համար սպեցիֆիկ բնութագրերով պայմանավորված՝ կարող են պահանջվել դեղապատրաստուկի արտադրության մեջ օգտագործման համար բջիջների ընդունման մասով լրացուցիչ փորձարկումներ։ Սպեցիֆիկ վիրուսոլոգիական սքրինինգը և ելանյութի վրա անցկացվող ցանկացած այլ լրացուցիչ փորձարկում պետք է համաչափ լինի այն ռիսկերին, որոնք կրում են բջիջների գենետիկ մոդիֆիկացման համար օգտագործվող առանձին բջիջները և վեկտորները (կամ այլ նյութեր)։ Պետք է մշակվի և նկարագրվի բջիջների ընդունման մասով փորձարկումների համապատասխան ծրագիրը։

36. Թույլատրվում է ելանյութի պատրաստման լրացուցիչ արտադրական փուլերի կատարումը (օրինակ՝ օրգանի կամ հյուսվածքի դիսոցիացիա, բջիջների հետաքրքրող համախմբի հարստացում, մեկուսացում կամ սելեկցիա, բջիջների ակտիվացում կամ խթանում), որոնց նկատմամբ անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն նկարագրություն։ Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրության գործընթացի բոլոր պարամետրերի, ներարտադրական հսկողության համապատասխան թվային աշխատանքային ընդգրկույթի կամ տեղակայման կետի և կիրառելիության չափանիշների (կամ ազդեցությունների սահմանների) մասին մանրամասն տեղեկություններ՝ իրականացնելու համար դեղապատրաստուկի որակի պահանջվող կրիտիկական ցուցանիշների ապահովման համար կրիտիկական պարամետրերի հսկողությունը։

37. Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել բջիջների այն բնութագրերին, որոնք պոտենցիալ կերպով ազդում են գեների տեղափոխման հետագա փուլերի վրա։

**4.2.2. Գենետիկական մոդիֆիկացում**

38. Բջիջների գենետիկական մոդիֆիկացումն արտադրական փուլ է, որի վրա ազդում են բազմաթիվ մուտքային պարամետրեր, այդ իսկ պատճառով դրա հսկողությունը կրիտիկական է։ Գենետիկական մոդիֆիկացման արդյունավետությունը կարող է պայմանավորված լինել տարբեր գործոններով, այդ թվում՝ թիրախային բջիջների առանձնահատկություններով (առաջնային բջիջներ կամ բջջային գծեր, ադհեզիվ կամ սուսպենսիոն, կիսվող կամ հանգստի վիճակում գտնվող բջիջներ), բջիջների կուլտիվացման առանձնահատկություններով (կուլտիվացման համակարգը, ինչպիսիք են՝ սրվակները կամ ֆլակոնները կամ պարկերը, բջիջների ցանքսի խտությունը կամ կոնցենտրացիան), վեկտորի և (կամ) մոդիֆիկացնող ֆերմենտի տեսակով և կոնցենտրացիայով, տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) համար ռեագենտով, ինկուբացման ժամանակով և սնուցող միջավայրի բաղադրիչներով։

39. Բջիջների գենետիկական մոդիֆիկացումը թույլատրվում է անցկացնել տարբեր եղանակներով։ Անկախ օգտագործվող համակարգից՝ արտադրության բոլոր պայմանները և փուլերը պետք է մշակվեն և վալիդացվեն պլանավորված կլինիկական գործառույթների և գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների կիրառման հետ կապված հնարավոր ռիսկերի համար։

40. Անհրաժեշտ է ներկայացնել մանիպուլյացիայի ցանկացած ընթացակարգի մանրամասն նկարագրությունը։ Գենետիկական մոդիֆիկացումն անհրաժեշտ է կատարել վալիդացված արտադրական գործընթացի օգտագործմամբ։ Ինտեգրվող վեկտորների (օրինակ՝ լենտիվիրուսի և ռետրովիրուսի) օգտագործման դեպքում ինֆեկցիայի բազմակիությունն անհրաժեշտ է պահել այն նվազագույնի վրա, որով ցուցադրվել է տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) արդյունավետության հետազոտությունների և կլինիկական հետազոտությունների օգնությամբ արդյունավետությունը։ Գենոմի խմբագրման արձանագրությունների համար թիրախային և ոչ թիրախային մոդիֆիկացիաների առաջացումն անհրաժեշտ է դիտարկել որպես արտադրության գործընթացի բնութագրերի մշակման և սահմանման գործընթացի մի մաս։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկի գնահատական՝ ուսումնասիրելու համար արտադրության ժամանակ ոչ թիրախային մոդիֆիկացիաների պոտենցիալ առաջացումը։

**4.3.2. Հետագա արտադրական փուլերը**

41. Գենետիկական մոդիֆիկացման պրոցեդուրայից հետո բջիջները, որպես կանոն, անցնում են մեկ կամ մի քանի լրացուցիչ արտադրական փուլեր։ Նման փուլերի օրինակներն են ողողազատում՝ գենետիկական մոդիֆիկացման համակարգի հետ կապված ցանկացած հնարավոր կայուն կամ տրանզիենտ խառնուկից էլիմինացման համար (ինչպես օրինակ՝ վիրուսային վեկտորը, պլազմիդները, մոդիֆիկացնող ֆերմենտները և այլն), նյութի ծավալի հետագա ավելացման համար հարստացում, անջատում, մաքրում կամ սելեկցիա և կուլտիվացում (բջիջների բավարար աճի և թիրախային դեղաչափի ապահովման համար) նախապատրաստվելուց և վերջնական փաթեթվածքում բաժնեծրարումից (լցնելուց) առաջ։

42. Այն գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների մասով, որոնց համար հնարավոր է բջիջների բանկերի համակարգի ստեղծում, անհրաժեշտ է ապահովել դրա ստեղծումը և հսկողությունը՝ սույն կանոնների 1-ին գլխի, Միության դեղագրքի պահանջներին համապատասխան, իսկ դրանում բացակայության դեպքում՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի պահանջներին համապատասխան։

43. Այդ լրացուցիչ արտադրական փուլերի նկարագրության և հսկողության համար կիրառվում են սույն կանոնների 1-ին գլխում նկարագրված սկզբունքները։

44. Որոշ դեպքերում գենետիկական մոդիֆիկացումն իրականացվում է տրանզիենտ եղանակով (օրինակ՝ գենոմի խմբագրման դեպքում)։ Եթե բջիջների մոդիֆիկացման համար օգտագործվող նյութերը ենթակա են հեռացման, ապա անհրաժեշտ է նախատեսել համապատասխան հսկողություններ՝ ցուցադրելու համար այդ նյութերի բացակայությունը։ Այն դեպքում, երբ նյութերը չեն հեռացվում, անհրաժեշտ է ցուցադրել դրանց ակտիվության բացակայությունը։

45. Այն դեպքում, երբ ենթադրվում է, որ տրանզիենտ ակտիվությունը շարունակվելու է որոշակի ժամանակահատվածում դեղապատրաստուկը ներմուծելուց հետո, դրա տևողությունը և հսկողությունը, ելնելով դեղապատրաստուկի դեղաբանական հատկություններից, պետք է նկարագրվեն և հաստատվեն համապատասխան փորձարարական տվյալներով։

**4.2.4. Ներարտադրական հսկողությունը**

46. Գործընթացի պարամետրերը և ներարտադրական հսկողությունները պետք է սահմանվեն որակի կրիտիկական ցուցանիշների փոփոխականության (ՈԿՑ) աղբյուրների, որակի յուրաքանչյուր կրիտիկական ցուցանիշի հետ կապված ռիսկերի և այդ ցուցանիշների համար բավականաչափ զգայուն թեստի անցկացման հնարավորության գնահատման և ընկալման հիման վրա։

47. Արտադրական գործընթացը պետք է վերահսկվի գործընթացի և ներարտադրական հսկողության պարամետրերի օգնությամբ՝ դրանց սպասվող ընդգրկույթների սահմաններում մնալու համար՝ ապահովելու համար ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և դեղապատրաստուկի որակը, գործընթացի վերարտադրելիությունը և պատրաստի արտադրանքի միատարրությունը։ Ավտոմատացված արտադրական սարքավորումների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում ներարտադրական հսկողությունների նկարագրությունը։ Անհրաժեշտ է նկարագրել ֆիզիկական, քիմիական, կենսաբանական կամ մանրէաբանական հատկությունները կամ բնութագրերը՝ արտադրանքի որակն ապահովող համապատասխան սահմանով, ընդգրկույթով և բաշխմամբ։ Որակի կրիտիկական ցուցանիշները ներառում են այնպիսի հատկություններ կամ բնութագրեր, որոնք ազդում են նույնականացման (իսկության), մաքրության, կենսաբանական ակտիվության և կայունության վրա և էական են ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացի համար։

48. Պատշաճ ներարտադրական հսկողությունն անհրաժեշտ է կատարել արտադրական գործընթացի առանցքային միջանկյալ փուլերում՝ անկախ արտադրության օգտագործվող համակարգից (բաց կամ փակ)՝ հաշվի առնելով ակտիվ նյութի և դեղապատրաստուկի որակի կրիտիկական ցուցանիշները՝ ապահովելու դրանց որակը։ Ներարտադրական հսկողությունը պետք է ներառի մոլեկուլյար (օրինակ՝ գենոմային ամբողջականությունը, իսկությունը և կայունությունը, վեկտորի կրկնօրինակների թիվը, տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) արդյունավետությունը, թիրախային և ոչ թիրախային մոդիֆիկացումները), բջջային (օրինակ՝ թիրախային բջիջների իսկությունը և մաքրությունը, աճի կինետիկան, քանակական պարունակությունը, կենսունակությունը, իմունոֆենոտիպ), արտադրական (օրինակ՝ ջերմաստիճան, pH, միջավայրի սպառում, լուծված թթվածին և (կամ) լուծված ածխածնի երկօքսիդ, մետաբոլիտի կոնցենտրացիա) և մանրէաբանական ասպեկտներ։

**4.3. Արտադրական գործընթացի վալիդացումը**

49. Ի լրումն սույն կանոնների 31-րդ գլխում արտադրական գործընթացի վալիդացման մասով նկարագրված պահանջների՝ անհրաժեշտ է ներկայացնել հետևյալ ասպեկտների մասով տեղեկատվություն (եթե կիրառելի է)՝

կողմնակի ագենտների բացակայությունը․

մոդիֆիկացնող ֆերմենտների և նուկլեինաթթուների բացակայությունը․

ինֆեկցիոն մասնիկների հեռացումը․

մնացորդային ազատ վեկտորի հեռացումը․

տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) արդյունավետությունը․

վեկտորի կրկնօրինակների թիվը․

տրանսգենի (և անհրաժեշտության դեպքում այլ տեղամասերի) իսկությունը և ամբողջականությունը)․

տրանսգենի էքսպրեսիայի մակարդակը․

էքսպրեսվող մոլեկուլի կառուցվածքը և գործառույթը (էքսպրեսվող մոլեկուլների)․

նուկլեինաթթուների թիրախային հաջորդականությունների էլիմինացումը

գենետիկ մոդիֆիկացման հետ ասոցացված խառնուկների հեռացումը կամ նվազեցումը։

50. Հյուսվածքների կամ բջիջների սահմանափակ հասանելիությունը կարող է առաջացնել գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների արտադրության գործընթացի վալիդացման դժվարացում։ Արտադրության գործընթացի վալիդացման նկատմամբ մոտեցումը պետք է հաշվի առնի հասանելի հյուսվածքների կամ բջիջների քանակությունը և նպաստի յուրաքանչյուր արտադրական սերիայից այդ գործընթացի մասով տվյալների առավելագույն ծավալի ստացմանը։ Արտադրության գործընթացի կրճատված վալիդացումն անհրաժեշտ է փոխհատուցել լրացուցիչ ներարտադրական փորձարկումներով (եթե դա հնարավոր է)՝ ցուցադրելու համար արտադրության հաստատունությունը։

51. Արտադրական գործընթացի վալիդացման համար թույլատրելի է վալիդացման տարբեր ռազմավարությունների կիրառում Արտադրական գործելակերպի կանոններում սահմանված՝ բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների վալիդացմանը ներկայացվող մոտեցումներին համապատասխան։

52. Եթե օգտագործվում է վիրուսային վեկտորներով գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների արտադրության համար արտադրական հարթակ (օրինակ՝ վեկտորային կոնստրուկցիաներում տարբերություններով նույն բջջային պոպուլյացիան), նոր արտադրանքի մասով լրացուցիչ վալիդացման մասշտաբը պետք է հիմնվի գործընթացի յուրաքանչյուր էական փուլի համար ռիսկի հիմնավորված և փաստաթղթավորված գնահատման վրա՝ հաշվի առնելով արտադրական գործընթացի և նախորդ վալիդացիոն տվյալների մասին գիտելիքի ծավալը։ Նոր արտադրական գործընթացում այն փուլերին համանման որոշակի արտադրական փուլերի առկայության դեպքում, որոնցում նախկինում կատարվել է վալիդացում այլ նման (համանման) դեղապատրաստուկների արտադրության ժամանակ, այդ վալիդացման արդյունքները կարելի է օգտագործել այլ նոր արտադրական գործընթացի վալիդացումը հիմնավորելու համար։

53. Այն դեպքում, երբ արտադրական գործընթացում օգտագործվում է Արտադրական գործելակերպի կանոնների պահանջներին համապատասխան ըստ նշանակության օգտագործման համար որակավորված ավտոմատացված սարքավորում, դրա վալիդացիոն տվյալները թույլատրվում է օգտագործել արտադրական գործընթացի վալիդացման հիմնավորման համար այդ որակավորված սարքավորումների՝ բացառապես դրա նպատակային նշանակությանը և դրա որակավորման ժամանակ ստացված վալիդացված տվյալները հաշվի առնելու հնարավորության մանրամասն հիմնավորման առկայությանը համապատասխան օգտագործման պայմանով։ Սարքավորումների որակավորման փաստն ինքնին բավարար չէ՝ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների վալիդացված արտադրության մեջ դրա պիտանիության հաստատման համար։ Գրանցման փուլում պահանջվող վալիդացիոն տվյալները պետք է համադրվեն արտադրական գործընթացում ավտոմատացված սարքավորումների աշխատանքի ռեժիմի և կոնկրետ կարգաբերումների հետ։

54. Այն դեպքում, երբ իրականացվում է միջանկյալ արտադրանքի պահպանում, անհրաժեշտ է վալիդացնել պահպանման պայմանները (օրինակ՝ ժամանակը, ջերմաստիճանը) և փոխադրումը (եթե կիրառելի է):

**4.4. Փոփոխություններ արտադրական գործընթացում**

55. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների արտադրանքի մշակումը ներառում է հենց դեղապատրաստուկի արտադրական գործընթացի փոփոխությունները կամ ելանյութերի արտադրության փոփոխությունները (օրինակ՝ վիրուսային վեկտորի, բջիջների աղբյուրի, մոդիֆիկացնող ֆերմենտի), որոնք կարող են ազդել դեղապատրաստուկի որակի և անվտանգության վրա։ Մշակման ժամանակ կատարվող բոլոր փոփոխություններն անհրաժեշտ է միանշանակ նույնականացնել դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում։ Անհրաժեշտ է անցկացնել համադրելիության համապատասխան հետազոտություններ՝

արտադրական պրոցեսում փոփոխություններ կատարելուց առաջ և հետո արտադրանքը համեմատելու համար․

գնահատելու ցանկացած դիտարկվող տարբերության ազդեցությունը որակի ցուցանիշների վրա այն մասով, որով այն վերաբերում է արտադրանքի անվտանգությանը և արդյունավետությանը։

**5. Համադրելիության հետազոտությունները**

56. Անհրաժեշտ է անցկացնել համադրելիության համապատասխան հետազոտություններ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների մասով սույն կանոնների 9․1 գլխում շարադրված սկզբունքներին համապատասխան՝ ցուցադրելու համար պատրաստի արտադրանքի համադրելիությունը արտադրական գործընթացում փոփոխությունները կատարելուց առաջ և հետո։ Բոլոր կատարվող համեմատական անալիտիկ փորձարկումների մասով անհրաժեշտ է հաստատել, որ օգտագործված մեթոդները բավականին զգայուն են՝ արտադրանքի միջև նշանակալի տարբերությունները դրա փոփոխությունից առաջ և հետո բացահայտելու համար։

57. Որպես կանոն՝ հենց դեղապատրաստուկի կամ ելանյութերի արտադրական գործընթացի մեկ փուլում փոփոխությունները պահանջելու են բոլոր հետագա կրիտիկական ներարտադրական փուլերի և ներարտադրական հսկողության վրա ազդեցության գնահատում։ Համադրելիության հետազոտությունների մասշտաբն անհրաժեշտ է որոշել ռիսկի գնահատումից հետո՝ գնահատելու համար պատրաստուկի մշակման փոփոխության և փուլի վրա պոտենցիալ ազդեցությունը։ Համադրելիության ցուցադրումը կարող է չներառել այն բանի հաստատումը, որ պատրաստի արտադրանքի որակական բնութագրերը արտադրական գործընթացի փոփոխություններից առաջ և հետո նույնական են, սակայն այն պետք է երաշխավորի, որպեսզի արտադրանքը զգալիորեն համադրելի լինի, և որ առկա տվյալները բավականաչափ կանխատեսական լինեն՝ հաստատելու այն, որ որակական բնութագրերում ցանկացած տարբերություն ոչ բարենպաստ ազդեցություն չի ունենա դեղապատրաստուկի անվտանգության և արդյունավետության վրա։

58. Եթե արտադրանքի որակի ցուցանիշներում արտադրական գործընթացի փոփոխություններից հետո և առաջ բացահայտվել են տարբերություններ, որոնք հնարավոր անցանկալի ազդեցությունն ունեն դեղապատրաստուկի անվտանգության և արդյունավետության վրա, ապա անհրաժեշտ է նախատեսել լրացուցիչ նախակլինիկական և (կամ) կլինիկական հետազոտությունների անցկացում։

**6. Փոփոխություններ արտադրական գործընթացում**

**6.1. Ռեկոմբինանտային ելանյութերին վերաբերող փոփոխությունները**

59. Ռեկոմբինանտային ելանյութերին վերաբերող արտադրական գործընթացում ցանկացած փոփոխություն պետք է գնահատվի ելանյութերի որակի վրա դրա ազդեցության ռիսկի մասով։ Անհրաժեշտ է անցկացնել համադրելիության համապատասխան հետազոտություններ՝ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների մասով սույն կանոնների 9․1 գլխի դրույթներին համապատասխան՝ ցուցադրելու համար արտադրական գործընթացում փոփոխությունները կատարելուց առաջ և հետո ելանյութի համադրելիությունը։ Անցկացվող հետազոտություններով նախատեսվում է ելանյութի համեմատում արտադրական գործընթացում փոփոխությունները կատարելուց հետո և առաջ թողարկման մակարդակով՝ ներառյալ ելանյութի բնութագրերի ընդլայնված սահմանումը։ Ելանյութի բնութագրերի ընդլայնված սահմանումը պետք է ներառի դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանման մասով սկզբնական հետազոտություններում սահմանված առանցքային ցուցանիշները։ Այն դեպքում, երբ ելանյութի բնութագրերը թողարկման մասով մասնագրի մաս չեն, արտադրանքի որակի վրա ազդեցության բարձր ռիսկով փոփոխությունների մասով համադրելիությունը պետք է ներառի համապատասխան դեպքերում՝

ա) վեկտորի լրիվ սեկվենացում,

բ) կապսիդային սպիտակուցների առկայության վերլուծութուն,

գ) ռեպլիկացիայի ունակ վիրուսի բացակայության մասով վերլուծություն,

դ) արտադրական և հարակից խառնուկների որոշում, ինչպես նաև կայունության հետազոտության անցկացում։

60. Ի լրումն ռեկոմբինանտային ելանյութի համադրելիության հետազոտության՝ անհրաժեշտ է կատարել դեղապատրաստուկի համադրելիության հետազոտություն՝ ցուցադրելու համար ազդեցությունն այդ դեղապատրաստուկի որակի նշանակալի կրիտիկական ցուցանիշների վրա։ Նման հետազոտությունը ներառում է տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) արդյունավետության մասով փորձարկումներ, վեկտորի կրկնօրինակների քանակության, տրանսգենի էքսպրեսիայի մակարդակի որոշում, նպատակային և ոչ նպատակային մոդիֆիկացումների գնահատականներ և այլն։

**6.2. Փոփոխություններ բջջային ելանյութում**

61. Արտադրության գործընթացում փոփոխությունները կարող են շոշափել բջիջների աղբյուրը (օրինակ՝ ոսկրածուծից մինչև արյան մոբիլիզացված ծայրամասային բջիջներ), բջիջների պահանջվող ենթապոպուլյացիայի մեկուսացման մեթոդ, բջջային ելանյութի պատրաստման ժամանակ սառեցման փուլի ներդրում և այլն։ Պայմանավորված ռիսկի գնահատման արդյունքներով՝ բջջային ելանյութի մակարդակով փոփոխությունները կարող են պահանջել ներարտադրական բնութագրերի սահմանման համադրելիություն (օրինակ՝ երկու մեթոդների միջև մաքրման արդյունավետության կամ սառեցումից առաջ և հետո բջիջների որակի համեմատում)։

62. Արտադրության գործընթացում կատարված փոփոխությունների ազդեցությունը դեղապատրաստուկի որակի վրա անհրաժեշտ է դիտարկել բացթողման հսկողության ժամանակ արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո և առաջ դեղապատրաստուկի համեմատման դեպքում և բնութագրերի ընդլայնված սահմանման օգնությամբ։ Պայմանավորված ռիսկի գնահատման արդյունքով՝ կատարվում է ներարտադրական հսկողությունների համադրելիության հետազոտություն։

**6.3. Արտադրական գործընթացում ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի և դեղապատրաստուկի փոփոխությունները**

63. Արտադրական գործընթացում ցանկացած փոփոխություն անհրաժեշտ է գնահատել դեղապատրաստուկի որակի վրա դրա ազդեցության ռիսկի մասով։ Նման գնահատման արդյունքներով որոշվում են համադրելիության հետազոտության մասշտաբը։ Այն փոփոխությունների համար, որոնց մասով դրանց բարձր ռիսկի մասին եզրակացության են հանգել (ինչպես օրինակ՝ արտադրության տեղի փոփոխությունը, փոփոխություններից առաջ և հետո դեղապատրաստուկի համադրելիությունը), համադրելիության հետազոտությունները պետք է ներառեն բացթողման հսկողության փորձարկումներ, կայունության համապատասխան հետազոտություններ, բնութագրերի ընդլայնված սահմանում և ներարտադրական հսկողություն, ինչպես նաև արտադրական գործընթացի ցանկացած նշանակալի պարամետրի գնահատում։

64. Այն հետազոտությունները, որոնցում օգտագործվում է դոնորի բջջային նյութ, անցկացվում են առողջ դոնորներից բջիջների օգտագործմամբ (եթե հիմնավորված է)։ Համադրելիության սահմանման նպատակով անհրաժեշտ է դիտարկել մեկ դոնացիայից կամ մի քանի դոնացիաների պուլից ստացված բջիջների մեկ աղբյուրից առանձնացված նմուշների օգտագործումը (օրինակ՝ առանձնացման համար նյութի անբավարար լինելու դեպքում այն կարելի է ստանալ մեկ դոնացիայից)։ Եթե ամբողջությամբ գնահատել պարամետրերը (օրինակ՝ գենետիկական արատների շտկմանն ուղղված տրանսգենի էքսպրեսիան) առողջ բջիջների վրա հնարավոր չէ, ապա մոդիֆիկացումից հետո պացիենտի բջիջներով սերիաներն անհրաժեշտ է լրացուցիչ հետադարձ հայացքով համեմատել պացիենտի բջիջների սերիաների հետ՝ մինչև դրանց մոդիֆիկացումը։

**7. Դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանումը**

65. Դեղապատրաստուկ բնութագրերի սահմանումն անհրաժեշտ է իրականացնել սույն կանոնների 31-րդ գլխի սկզբունքներին համապատասխան։

66. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանումը (մեկուսացված կամ բժշկական արտադրատեսակների հետ համակցված) հետազոտությունների պարտադիր տեսակ է։ Բնութագրերի սահմանման մասով հետազոտություններն ուղղված են որակի կրիտիկական ցուցանիշների բացահայտմանը (կայունության ապահովման համար անհրաժեշտ մոլեկուլային և կենսաբանական բնութագրերի), ինչպես նաև այդ պատրաստուկի անվտանգության և արդյունավետության։ Դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանման մասով հետազոտություններն օգտագործվում են թողարկման հսկողության փորձարկումների համակցությունը հիմնավորելու համար։

67. Հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է օգտագործել որակավորված մոլեկուլային, կենսաբանական և իմունոլոգիական մեթոդների լայն սպեկտր՝ պայմանավորված հետևյալ հանգամանքներով՝ դեղապատրաստուկի հետևյալ բնութագրերի սահմանման առնչությամբ․

ա) բջիջների նույնականացում (իսկություն) և կենսունակություն․

բ) բջիջների ֆենոտիպի և մորֆոլոգիայի սահմանում․

գ) բջջային պոպուլյացիայի հետերոգենության գնահատում (օրինակ՝ ենթապոպուլյացիայի մասնաբաժին)․

դ) գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների՝ պրոլիֆերացման և (կամ) դիֆերենցման ունակություն․

ե) բջիջների գործառութայնության գնահատում (պրոլիֆերացումից և դիֆերենցումից տարբեր) (եթե կիրառելի է).

զ) տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) արդյունավետության գնահատում (օրինակ՝ տրանսդուցված բջիջների մասնաբաժինը)․

է) տրանսգենի հաջորդականության և ամբողջականության վերլուծություն․

ը) *in vitro* պրոլիֆերացիայից և (կամ) դիֆերենցումից հետո գենետիկ կայունության գնահատում․

թ) էքսպրեսվող գենի արտադրանքի իսկությունը և ակտիվությունը․

ժ) տրանսդուցված և տրանսֆեկցված բջջի հաշվով վեկտորի կրկնօրինակների քանակությունը․

ժա) վեկտորի ինտեգրման պրոֆիլը (եթե կիրառելի է)․

ժբ) վեկտորի կամ տրանսգենների էլիմինացումը (եթե կիրառելի է)․

ժգ) բջիջներից վեկտորի ձերբազատումը․

ժդ) վեկտորի՝ ռեպլիկացման ունակությունը և ռեակտիվացման հնարավորությունը (եթե միայն դա ցուցադրված չէ ելանյութի մակարդակով)․

ժե) բջիջներում գենոմի խմբագրման գործիքների պերսիստենցիա․

ժզ) նպատակային և ոչ նպատակային գենետիկական մոդիֆիկացումներ։

68. Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել և վերլուծել վեկտորի ձերբազատման և (կամ) վեկտորի ռեպլիկացման մասին տվյալները շրջակա միջավայր արտազատման ռիսկի և վեկտորի մոբիլիզացման մասով։ Վեկտորի ռեակտիվացման հնարավորությունն անհրաժեշտ է գնահատել և ներառել ռիսկի վերլուծության մեջ։

69. Տրանսդուցված կամ տրանսֆիկցված բջջի հաշվով վեկտորի կրկնօրինակների քանակությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել անվտանգության մասին տվյալների և արտադրանքի նպատակային նշանակության մասով։ Ինսերցիոն մուտագենեզի ռիսկը դիտարկելու համար ինտեգրվող վեկտորների կամ պլազմիդների ինտեգրման պրոֆիլն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել հայտնի օնկոգեների և ուռուցքների գեն-սուպրեսորների մասով (եթե կիրառելի է)։ Կլինիկապես սահմանված կլոնների ինտեգրման պրոֆիլի նույնականացման համար դեղապատրաստուկի ներմուծումից հետո պացիենտներն անցնում են վեկտորի ինտեգրման սքրինինգ (եթե կիրառելի է)։

70. Ինտեգրման հատվածի սահմանափակ հետազոտությունը թույլատրվում է նման մոտեցման հնարավորության մանրամասն հիմնավորման տրամադրման և նույն բջիջների ու պրոմոտորի և այլնի օգտագործմամբ, սակայն տրանսգենի այլ հաջորդականությամբ՝ նույն վեկտորի տեղադրման տեղամասի բաշխման բնութագրի մասով ընդլայնված տվյալների առկայության դեպքում։

71. Այն դեպքում, երբ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներն օժտված են պրոլիֆերատիվ ներուժով և նախատեսված են պոպուլյացիայի լրացման *in vivo* ակտիվության պահպանման կամ դրա մեծացման համար, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների քրոմոսոմների կլոնավորված լինելը և ամբողջականությունը։

72. Տրանսգենի տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) և էքսպրեսիայի արդյունավետությունը (կամ գենոմի խմբագրման դեպքում՝ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների մասնաբաժին) անհրաժեշտ է հիմնավորել կլինիկական արդյունավետության մասին տվյալներին համապատասխան։

73. Անհրաժեշտ է մանրամասն բնութագրել գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների միատարրությունը և գենետիկական կայունությունը, ինչպես նաև պատշաճ կերպով փաստաթղթավորել բջիջների մորֆոլոգիայի, դրանց գործառույթների և վարքագծի ցանկացած դիտարկվող չնախատեսված փոփոխություն (օրինակ՝ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների միգրացիայի բնութագրերի՝ առաջնային չմոդիֆիկացված բջիջների հետ համեմատելիս): Ֆենոտիպի, բջիջների պրոլիֆերացիայի կամ տարբերակման հատկությունների և գործառութային ակտիվության ցանկացած չնախատեսված մոդիֆիկացիա անհրաժեշտ է ուսումնասիրել և դիտարկել՝ ելնելով դեղապատրաստուկի նպատակային նշանակությունից։ Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է ուսումնասիրել իմունային ակտիվության բարձրացման մոդիֆիկացիայով (նպատակային բջիջներով առաջացած) ինդուցված թիրախները (օրինակ՝ քաղցկեղի իմունաթերապիայի դեպքում)։

74. Անհրաժեշտ է սահմանել բջջային տեսակների ենթապոպուլյացիաների մասով հետերոգենության բնութագրերը (օրինակ՝ T-բջիջների - CD4+, CD8+ կամ հիշողության T-բջջի համար, գենետիկորեն մոդիֆիկացված CD34+ բջիջների համար ռելեվանտ ենթապոպուլյացիա են լինելու երկարակյաց և սակավակյաց նախնի բջիջները)։

75. Գենոմի խմբագրման գործիքների օգտագործմամբ՝ մոդիֆիկացվող բջիջների մասով անհրաժեշտ է նույնականացնել ինդուցված ոչ նպատակային փոփոխությունները՝ օգտագործելով առնվազն բջջային տեսակի վրա մեկ զգայուն և մանրամասն բնութագրված վերլուծությունը, որն օգտագործվելու է թերապևտիկ նպատակներով կամ սուրոգատ պայմաններում (օրինակ՝ դոնորական առողջ բջիջների վրա)։ Թույլատրվում է օգտագործել *in silico* սքրինինգի համար համապատասխան գործիքներ։ Սակայն, նման մոտեցման օգնությամբ նույնականացված ոչ բոլոր ոչ նպատակային թիրախներն են հետագայում կարող առաջանալ կամ արդյունքում՝ վերիֆիկացվել գենոմի խմբագրման համար օգտագործվող բջիջների վրա։ Այս կապակցությամբ հնարավոր գենոմային տեղամասերի այս համակցությունն անհրաժեշտ է վերլուծել խորը սեկվենավորման օգնությամբ (կամ այլ համապատասխան մեթոդով) փաստացի բջջային տեսակի վրա, որն օգտագործվելու է բժշկական պրակտիկայում և արտադրվելու է առաջարկվող արձանագրության և գենի էքսպրեսիայի մակարդակին կամ նուկլեազի դոզային համապատասխան։ Անհրաժեշտ է վերլուծել ձեռք բերված զգայունությունը և որակի կիրառված հսկողությունները, հատկապես՝ հետազոտության բացասական արդյունքների առկայության դեպքում։ Անհրաժեշտ է նույնպես հաշվի առնել խոշոր դելեցիաների, քրոմոսոմային տրանսլոկացիաների և այլ խոշորամասշտաբ գենոմային փոփոխությունները՝ մշակված բջիջների վրա վերիֆիկացված նպատակային և ոչ նպատակային ազդեցությունների փաստացի պրոֆիլի հիման վրա և գնահատել դրա հետ կապված հնարավոր ռիսկը։ Ռիսկի գնահատումը նույնպես պայմանավորված կլինի նպատակային թիրախ բջիջներով։

76. Գենոմի թիրախային խմբագրումն անհրաժեշտ է մանրամասն բնութագրել՝ սահմանելու համար, թե ինչ աստիճանի է նպատակային տեղամասը ճիշտ խմբագրվում, և արդյոք տեղի են ունեցել գենոմի նպատակային տեղամասի շրջանում պլանավորված փոփոխություններ։ Սերիաների միջև ելանյութում տարբերությունների առկայության դեպքում (օրինակ՝ աուտոլոգիական բջիջներ) անհրաժեշտ է գնահատել պոտենցիալ տարբերությունները ոչ նպատակային ազդեցությունների դեպքում։

77. Քանի որ գենոմի խմբագրումն արագ զարգացող ոլորտ է, ապա փորձարկումների ռազմավարության և նպատակային ու ոչ նպատակային փոփոխությունների գնահատման մասով թույլատրվում է կիրառել ռիսկ-կողմնորոշված մոտեցում արդիական գիտական գիտելիքների հիման վրա։

78. Անհրաժեշտ է սահմանել ընտելացման, *in vivo* էքսպանսիայի կամ բջիջների *in vivo* տարբերակման (հարկ եղած դեպքում), ինչպես նաև մոդիֆիկացված բջիջների ողջ մնալու (այս թվում՝ երկարաժամկետ) համար նշանակալի ասպեկտները, և անհրաժեշտության դեպքում ներառել այդ պարամետրերը թողարկման մասնագրերում։

**7.1. Նույնականացումը (իսկությունը)**

79. Նույնականացման (իսկության) փորձարկումները պետք է ներառեն սպեցիֆիկ բջջային պոպուլյացիայի, ինչպես նաև ենթադրվող մոդիֆիկացման առկայության բացահայտման համար վերլուծությունները (ԴՆԹ-ի մակարդակով կամ գենետիկական մոդիֆիկացման արդյունքում հաղորդվող՝ նախատեսվող արտադրանքի բացահայտման համար վերլուծությունը՝ սպիտակուցի մակարդակով)։ Փորձարկումների մեթոդները բաղադրիչների մասով պետք է սպեցիֆիկ նման լինեն։

**7.2. Մաքրությունը**

80. Մաքրության ցուցանիշները, որպես կանոն, որոշվում են բջիջների նպատակային տեսակի և գենոմի տրանսդուկցիայի (տրանսֆեկցիայի) և խմբագրման համար (գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների մասնաբաժնի)։ Մաքրության աստիճանը պետք է որոշվի՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի բնույթը և նպատակային նշանակությունը, դրա արտադրության մեթոդը, ինչպես նաև արտադրության գործընթացի կայունության աստիճանը։

81. Մաքրության ցուցանիշի մասով ընդունելիության չափանիշները պետք է որոշվեն և գտնվեն որոշված սահմաններում։ Փորձարկումներն անհրաժեշտ է կիրառել այնպիսի բջջային խառնուկների պարունակության հայտնաբերմանը, ինչպիսիք են այլ բջջային տեսակները, ներառյալ ոչ միտումնավոր մոդիֆիկացված, չտրանսդուցված, չտրանսֆիկցված կամ չմոդիֆիկացված գենոմի խմբագրումից հետո նպատակային բջիջները և բջջային ֆրագմենտները։ Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է անցկացնել ոչ բջջային նյութ-խառնուկների մասով փորձարկումներ, որոնք կարող էին ավելացվել արտադրության գործընթացի ժամանակ։

82. Եթե վիրուսային վեկտորն օգտագործվում է տրանսդուկցիայի համար, ապա անհրաժեշտ է որոշել դեղապատրաստուկի մեջ ինֆեկցիոն մասնիկների պարունակությունը և պահել դրանք հիմնավորված սահմանից ցածր։ Տրանսպոնոզներ օգտագործելիս անհրաժեշտ է հաստատել այն, որ ստացված բջջային պոպուլյացիան ակտիվություն չի դրսևորում։

83. Գենոմի խմբագրման դեպքում անհրաժեշտ է գնահատել բջիջներում գենոմի խմբագրման գործիքների պերսիստենցիան։ Իդեալական դեպքում գենոմի խմբագրման գործիքները չպետք է ներկա լինեն դեղապատրաստուկի կազմում, երբ այն բաց է թողնվում շրջանառության մեջ։ Պերսիստենցիան կարող է պայմանավորված լինել բջիջներում գենոմի խմբագրման գործիքների ներդրման համար օգտագործվող վեկտորով։ Եթե կիրառելի է, ապա անհրաժեշտ է ներառել թողարկման հսկողության ժամանակ գենոմի խմբագրման գործիքների առկայության մասով փորձարկումը։

84. Եթե օտարածին նուկլեինաթթուների հաջորդականություններն էլիմինացվել են ստացված բջջային պոպուլյացիայում՝ ինչպես տրանզիետ գենետիկ մոդիֆիկացիայի դեպքում, անհրաժեշտ է այդ թթուների հաջորդականությունները կրող բջիջների բացակայության ցուցադրման համար փորձարկումներ անցկացնել։

85. Ռեպլիկատիվ-դեֆեկտավոր վիրուսային վեկտորների մասով անհրաժեշտ է անցկացնել ռեպլիկացիային ունակ վիրուսների բացակայության ցուցադրման մասով փորձարկումներ։ Դրա հետ մեկտեղ, եթե ռեպլիկացման ունակ վիրուսների բացակայությունը հաստատված է մյուս մակարդակներում (օրինակ՝ ելանյութի, վիրուսային վեկտորի մակարդակով), ապա լրացուցիչ փորձարկումների անցկացում չի պահանջվում՝ պայմանով, որ ռեպլիկացիային ունակ վիրուսների առաջացումն արտադրության ժամանակ բացառվում է ռիսկի համապատասխան գնահատման օգնությամբ։ Ռեպլիկացիային ունակ վիրուսների առկայության մասով վերլուծությունը պետք է ունենա հայտնաբերման համապատասխան սահման, որը հիմնավորված է ռիսկի գնահատման միջոցով՝ հաշվի առնելով վատագույն դեպքի սցենարը, և որն արտահայտված է մարդու համար դեղաբաժնի հաշվով միավորներով։

**7.3. Ակտիվությունը**

86. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների ակտիվության գնահատման համար անհրաժեշտ է օգտագործել կենսաբանական փորձարկումներ դրանց գործառութային հատկությունների (եթե ընդունելի է) և գենետիկական մոդիֆիկացման օգնությամբ ձեռք բերվող հատկությունների որոշման համար։

87. Ակտիվության մասով փորձարկումները պետք է թույլ տան բջջի նպատակային գործառույթի և տրանսգենի էքսպրեսիայի մասին քանակական տեղեկություններ ստանալ (որքան դա հնարավոր է)։ Որակի թողարկման հսկողության դեպքում ակտիվության փորձարկման ընտրությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել արտադրանքի բնութագրերի սահմանման մասով հետազոտությունների և որպես որակի թողարկման հսկողություն՝ դրա պիտանիության հիման վրա (օրինակ՝ հասանելի նյութի ծավալը կամ դեղապատրաստուկի պիտանիության սահմանափակ ժամկետը)։ *ex vivo* կուլտիվացվող կենդանիների հյուսվածքների կամ կենդանիների վրա կենսաբանական ակտիվության մասով փորձարկումներն անցկացվում են միայն այն դեպքերում, երբ հնարավոր է մշակել *in vitro* հարմար մեթոդ, քանի որ կենդանիների հյուսվածքների կամ կենդանիների վրա փորձարկումներն ունեն բարձր փոփոխականություն, մարդու սահմանափակ արժեքավորություն՝ դեղապատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության կանխատեսման համար, և չեն համապատասխանում 3 R սկզբունքներին (փոխարինում, բարելավում և կրճատում)։

88. Անհրաժեշտ է ստեղծել նշանակված ակտիվությամբ բջիջների ռեֆերենտ սերիա և այն օգտագործել փորձարկումների ստուգաչափման համար, եթե դա իրագործելի է։ Բջիջների գենետիկական մոդիֆիկացման համար օգտագործվող գործիքների մասով (օրինակ՝ վեկտորների, ռեկոմբինանտային սպիտակուցների), նույնպես անհրաժեշտ է ստեղծել բջիջների ռեֆերենտ սերիա։

89. Ակտիվության մասով փորձարկումները չպետք է սահմանափակվեն բջիջների գործառութային ակտիվության գնահատմամբ, ինչպես նաև պետք է ներառեն այլ նշանակալի փորձարկումներ (օրինակ՝ բջիջների կենսունակության գնահատում): Անհրաժեշտ է նախատեսել դեղապատրաստուկի ներմուծումից հետո պրոլիֆերացիայի, տարբերակման և պերսիստենցիայի ներուժի գնահատմամբ թողարկման փորձարկումներ։

90. Ուռուցքային բջիջների դեմ գենետիկորեն մոդիֆիկացված T-բջիջներ պարունակող արտադրանքի (օրինակ՝ CAR-T-բջիջներ) մասով փորձարկումները պետք է հիմնվեն T-բջիջների ցիտոտոքսիկ ներուժի վրա։ Այդ կապակցությամբ վերլուծության արդյունքները ներառում են ուռուցքային նպատակային բջիջների փաստացի մահվան մասին տվյալներ կամ ներբջջային ուղիների ինդուկցիան և նպատակային բջիջների թաղանթի ամբողջականության խախտումը, որոնց մասով ցույց է տրված, որ թաղանթի ամբողջականության նման խախտումը հանգեցնում է դրանց անդառնալի մահին։ CAR-T-բջիջների արտադրանքի կենսաբանական ակտիվության մասով սուրոգատ ցուցանիշներ կարող են լինել սպեցիֆիկ ցիտոկինների կամ ցիտոտոքսիկ մոլեկուլների սեկրեցիան կամ ակտիվացման, կամ հատիկազատման մարկերների T-բջիջներով էքսպրեսիայի պայմանով, որ հաստատված է կապը բջիջ-թիրախների մահի հետ։ Եթե ավտոլոգ ուռուցքային նյութը չի կարող օգտագործվել որպես հետազոտության օբյեկտ, ապա անհրաժեշտ է հիմնավորել սուրոգատ նյութի կիրառելիությունը։

**8. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող դեղապատրաստուկների հսկողության մասով պահանջները**

**8.1. Թողարկման հսկողության չափանիշները**

91. Ընդհանուր դեղագործական փորձարկումներից բացի (օրինակ՝ մանրէազերծության, մանրէային էնդոտոքսինների, արտաքին տեսքի և այլն)՝ թողարկման հսկողության փորձարկումները պետք է ներառեն բջիջների քանակության վերլուծություն, իսկության, մաքրության, խառնուկների (հարակից և արտադրական) և ակտիվության որոշում։ Այդ պարամետրերի բնութագրերի սահմանմանը ներկայացվող պահանջները համանման են սույն գլխի 7-րդ բաժնի պահանջներին։

92. Որպես անվտանգության և ակտիվության համար պարամետր տրանսդուցված կամ տրանսֆերացված բջջի հաշվով ինտեգրված վեկտորների կրկնօրինակների թվի հաշվարկը պետք է անցկացվի դեղապատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի վրա։

93. Խմբագրված գենոմով արտադրանքի մասով յուրաքանչյուր սերիայի վրա նպատակային և ոչ նպատակային մոդիֆիկացման մասով փորձարկման անցկացման անհրաժեշտությունը պետք է դիտարկել յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում։

94. Եթե օտարածին գենետիկ նյութը էլիմինացվել է դեղապատրաստուկից, ապա դա անհրաժեշտ է ցուցադրել որակի թողարկման հսկողության ժամանակ համապատասխան զգայուն մեթոդի օգնությամբ։

95. Դեղապատրաստուկի կլինիկական կիրառումից առաջ ռեպլիկատիվ-արատավոր վեկտորի օգնությամբ տրանսդուցվող բջիջների մասով անհրաժեշտ է հաստատել ռեպլիկացիային ունակ վիրուսների բացակայությունը։ Ռեպլիկացիայի ունակ վիրուսների առաջացման ռիսկով պայմանավորված՝ դեղապատրաստուկում դրանց առկայության մասով վերլուծության բացառումը կարող է հիմնավորվել միայն այն դեպքում, երբ ռեպլիկացիային ունակ վիրուսների բացակայությունը հաստատվում է վեկտորի թողարկման հսկողության ժամանակ՝ վերլուծության վալիդացված զգայուն մեթոդի (կամ վերլուծության մեթոդների համակցության) օգտագործմամբ։

96. Պատրաստի արտադրանքի վրա թողարկման հսկողության փորձարկումների կատարման անհնարինության դեպքում (օրինակ՝ փորձանմուշներ վերցնելը հնարավոր չէ կամ դեղապատրաստուկի քանակությունը սահմանափակ է) անհրաժեշտ է անցկացնել փորձարկումներ սուրոգատ արտադրանքի վրա կամ անցկացնել առանցքային միջանկյալ արտադրանքի վերլուծություն։ Այդ դեպքում անհրաժեշտ է հաստատել՝ որպես պատրաստի արտադրանքը բնութագրող վերլուծություններ, այդ վերլուծությունների վալիդությունը (օրինակ՝ արտադրության գործընթացի վալիդացման ընթացքում):

97. Բացառիկ և պատշաճ կերպով հիմնավորված դեպքերում, որոնք անհրաժեշտ է գնահատել առանձին՝ յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի համար, կատարվում է երկփուլ թողարկման ծրագիր, որի շրջանակներում որոշ թողարկման տվյալներ հասանելի են միայն դեղապատրաստուկի կլինիկական կիրառումից հետո։ Նման դեպքերում թողարկման առաջին փուլում բացակայող տեղեկություններն անհրաժեշտ է փոխհատուցել համապատասխան ներարտադրական փորձարկումների և արտադրության գործընթացի ընդլայնված վալիդացման օգնությամբ։ Թողարկված հսկողության փորձարկումների աստիճանական ծրագիրը պետք է մանրամասն նկարագրվի և հիմնավորվի։

Այն դեպքում, երբ արտադրանքի նյութի ծավալը սահմանափակ է, թողարկման հսկողության լիարժեք փորձարկումներն անցկացվում են կոնկրետ դեղապատրաստուկի համար անհատական ռիսկ-կողմնորոշված մոտեցման վրա հիմնված կրճատված ծրագրով։

**8.2. Կայունության հետազոտությունը**

98. Կայունության հետազոտությունը (ներառյալ դեղապատրաստուկի կիրառման ժամանակ կայունության հետազոտությունները) անհրաժեշտ է անցկացնել սույն կանոնների 31-րդ գլխում նկարագրված սկզբունքներին համապատասխան։ Կայունության հետազոտությունների շրջանակներում հետագծման ենթակա որակի ցուցանիշները պետք է տրվեն արտադրանքի բնութագրերի սահմանման մասով հետազոտությունների հիման վրա։ Որակի ցուցանիշները պետք է լինեն քանակական, թույլ տան գնահատել կայունությունը և բացահայտել արտադրանքում կլինիկական նշանակալի փոփոխությունները։

**9. Դեղապատրաստուկի վերականգնման մասով գործողությունները**

99. Դեապատրաստուկի վերականգնումը ներառում է գործողություններ, որոնք կատարվում են դեղապատրաստուկի հետ դրա սերիայի թողարկումից հետո, սակայն մինչ պացիենտին ներմուծելը և, որոնք չի կարելի դիտարկել որպես արտադրության փուլ։ Դեղապատրաստուկի վերականգնման գործողությունները կարող են կատարվել ներմուծման վայրում (օրինակ՝ բժշկական հաստատություններում)՝ Արտադրական գործելակերպի կանոնների պահանջներին համապատասխանող պայմաններից դուրս։ Վերականգնման գործընթացի յուրաքանչյուր փուլի մասով անհրաժեշտ է հիմնավորել այն, որ այն չի կարող կատարվել արտադրական գործընթացի շրջանակներում սերիայի թողարկումից առաջ առանց դեղապատրաստուկի վրա բացասական ազդեցության։ Միաժամանակ էական մանիպուլյացիայի հանգեցնող ոչ մի գործողություն չի կարող դիտարկվել որպես վերականգնում (օրինակ՝ կուլտիվացում)։ Մանիպուլյացիաներին ներկայացվող լրացուցիչ պահանջները բերված են Արտադրական գործելակերպի կանոնների բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների մասով բաժնում։

**10. Նախակլինիկական մշակում**

100. Նախակլինիկական հետազոտությունների նպատակն է դեղապատրաստուկի ազդեցության սկզբունքի ապացուցման հաստատումը պատրաստուկի ներմուծմանը մարդու ռեակցիան կանխատեսող՝ դրա դեղաբանական և թունաբանական ազդեցությունների որոշումը։ Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ պարունակող դեղապատրաստուկի նախակլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների այլ խմբերի նախակլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները։

101. Բջիջների գենետիկական մոդիֆիկացման համար պատճառները բազմազան են և ներառում են, օրինակ՝ գենետիկ հիվանդության շտկման համար մուտացված գենի գործառութային կրկնօրինակի ներդրումը, արտադրական կամ թերապևտիկ նպատակներով բջջային ակտիվության ուժեղացումը կամ ներմուծված բջիջների էլիմինացման համար մեխանիզմի ներդրումը (անհրաժեշտության դեպքում)։ Գենետիկական մոդիֆիկացման նպատակին համապատասխան՝ դեղադինամիկ հետազոտությունները կարող են ադապտացում պահանջել։ Այդ կապակցությամբ անհրաժեշտ է հստակ նշել բջիջների գենետիկ մոդիֆիկացման նպատակը և ազդեցության ակնկալվող սկզբունքը։

102. Եթե իրագործելի է, ապա նախակլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ հիմնավորվի կլինիկական հետազոտությունների համար դեղաչափերի ընտրությունը, ներմուծման ուղին և կիրառման սխեման։ Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների մասով, որոնք պետք է պրոլիֆերացվեն *in vivo* (օրինակ՝ քիմերային հակագենային ռեցեպտորով (CAR) կամ մոդիֆիկացված T-բջջային ռեցեպտորով (TCR) T-բջիջներ), դեղաչափի ընտրության մասով նախակլինիկական հետազոտությունները պակաս տեղեկատվական են, այդ իսկ պատճառով դեղաչափի ընտրությունը պետք է հիմնվի նախակլինիկական տվյալների համակցված վերլուծության վրա և այլ հարակից դեղապատրաստուկների կիրառման կլինիկական փորձի վրա։

103. Իդեալական դեպքում նախակլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել կլինիկական հետազոտությունների համար դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացին համապատասխան ստացված և որակի հսկողություն անցած գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների սերիաների վրա։ Եթե դա հնարավոր չէ (օրինակ՝ հոմոլոգ արտադրանքի օգտագործման դեպքում) անհրաժեշտ է գնահատել օգտագործվող գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների արդյունավետության ու անվտանգության առանցքային պարամետրերը և համեմատել դրանք կլինիկական կիրառման համար դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացին համապատասխան ստացվող և հսկող բջիջների պարամետրերի հետ։ Անհրաժեշտ է նշել արտադրության գործընթացներում, ինչպես նաև գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների առանցքային պարամետրերում տարբերությունները և վերլուծել դրանց պոտենցիալ ազդեցությունը տվյալների կանխատեսումային արժեքի վրա։ Անհրաժեշտ է օգտագործել առաջատար և որակավորված մեթոդներ։

104. Նախակլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան *in vitro*, *ex vivo* կամ կենդանական մոդելների վրա՝ հաշվի առնելով նպատակային բջջային պոպուլյացիան, կլինիկական ցուցումները և դեղապատրաստուկի ներմուծման ուղիները։ Կենդանիների վրա *in vivo* հետազոտություններն անհրաժեշտ է մանրամասն պլանավորել՝ ապահովելու համար հուսալի տվյալների ստացումը՝ հաշվի առնելով 3R սկզբունքները (փոխարինում, բարելավում և կրճատում): Անհրաժեշտ է խուսափել ոչ միանշանակ տվյալների հանգեցնող՝ կենդանիների վրա ցանկացած փորձարկումից։ Հնարավորության դեպքում կենդանիների վրա փորձարկումներն անհրաժեշտ է փոխարինել *in vitro* կամ *ex vivo* հետազոտություններով։ Այդ նպատակով օպտիմալ են բջջային և հյուսվածքային մոդելների (ներառյալ 2D- և 3D-հյուսվածքային մոդելները), օրգանոիդների և միկրոֆլյուիդային տեխնոլոգիաների, *in silico* մոդելների և առանց կենդանիների օգտագործման այլ մոտեցումների կիրառումը։ Կենդանիների օգտագործմանը կարելի է դիմել այն դեպքերում, երբ դա անխուսափելի է և թույլատրելի։ Եթե իրագործելի է, ապա մեկ հետազոտության շրջանակներում թույլատրվում է ուսումնասիրել դեղապատրաստուկի բնութագրերի մի քանի նախակլինիկական ասպեկտներ։ Կենդանի մոդելների վրա հետազոտությունները կարող են բարդացվել քսենոռեակցիաներով, որոնք առաջանում են ներմուծված բջիջներին տիրոջ իմունային ռեակցիայով, և (կամ)՝ տրանսգենի էքսպրեսիայի արտադրանքի տեսակ–սպեցիֆիկությամբ։ Նման դեպքերում առավելություն կարող են ունենալ հոմոլոգ կենդանական մոդելները կամ իմունաանբավարարություն ունեցող կենդանիները։ Հոմոլոգ կենդանական մոդելի ստացման համար իրականացվող վեկտորի և (կամ) բջիջ-թիրախների կառուցվածքի ցանկացած մոդիֆիկացում պետք է մանրամասն նկարագրվի և հիմնավորվի դեղապատրաստուկի համեմատությամբ։

**10.1. Դեղադինամիկա և դեղակինետիկա**

105. Անկախ գենետիկական մոդիֆիկացման տեսակից (գենոմի խմբագրում, ռեգուլյատոր հաջորդականությունների ներմուծում, տրանսգենի ներմուծում)՝ դրա սպասվելիք արդյունքն անհրաժեշտ է հաստատել բջջային մակարդակով։ Հետազոտությունները ներառում են բջիջների գենոմում հատուկ ներդրված փոփոխությունների գնահատումը, էկզոգեն ռեգուլյատոր հաջորդականությունների ներդրումից հետո էնդոգեն գենի էքսպրեսիայի գնահատումը կամ տրանսգենի էքսպրեսիայի գնահատումը և տրանսգենների էքսպրեսիայի արդյունքների ակտիվության գնահատումը (եթե իրագործելի է):

106. Որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է մոդիֆիկացված բջիջների վերջնական վարքագիծը և գործառույթն ուսումնասիրել *in vitro* (եթե դա նպատակահարմար է և իրագործելի) և համեմատել չմոդիֆիկացված բջիջների հետ։ Այն դեպքում, երբ ակնկալվում է, որ չմոդիֆիկացված բջիջները նույնպես ունենալու են թերապևտիկ ազդեցություն, անհրաժեշտ է ուղղակիորեն համեմատել գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների դեղաբանական ազդեցությունը չմոդիֆիկացված բջիջների ազդեցության հետ՝ տարբերակելու համար արտադրանքով պայմանավորված ազդեցությունները ոչ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներով էքսպրեսվող արտադրանքով պայմանավորված ազդեցություններից։

107. Անհրաժեշտ է ներկայացնել կոնցեպցիայի ստուգման (ապացույցի) հետազոտությունների արդյունքները, որոնք հիմնավորում են պոտենցիալ կլինիկական ազդեցությունը և (կամ) ապացուցում են գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների ազդեցության ակնկալվող սկզբունքը։ Միաժամանակ կենդանական մոդելների վրա կոնցեպցիայի *in vivo* ցուցադրումը կարող է անիրագործելի լինել։ Օրինակ՝ եթե սպեցիֆիկ հակագեն-թիրախը էքսպրեսվում է տարբեր ախտաբանական ֆիզիոլոգիայով հիվանդությունների դեպքում (ինչպես CD19 հակագենը հեմոբլաստոզների և սոլիդ ուռուցքների դեպքում), ապա անհրաժեշտ է հաստատել գիտական հիպոթեզը թիրախի համար սպեցիֆիկ *in vitro* գործողության մեխանիզմի հետազոտությունների օգնությամբ։

108. Տրանսգենի էքսպրեսիայի տևողությունն անհրաժեշտ է գնահատել *in vivo*, եթե այլ բան հիմնավորված չէ։ Չնախատեսված բացակայության դեպքում կամ ընդհակառակը՝ տրանսգենի էքսպրեսիայի բարձրացման դեպքում, անհրաժեշտ է անցկացնել լրացուցիչ հետազոտություններ՝ որոշելու համար էքսպրեսիայի փոփոխության պատճառները։ Երկարաժամկետ օգուտի ապահովման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների մասով օգտագործվում են սուրոգատ *in vivo*-մոդելներ՝ ստանալու համար տրանսգենի էքսպրեսիայի կայունության ապացույցը երկարաժամկետ օգուտի համար նշանակալի ժամանակահատվածում։ Այն բջիջների մասով, որոնք ինկապսուլացված և մշակված են գենի արտադրանքի սեկրեցիայի համար, անհրաժեշտ է ներկայացնել *in vivo* գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների կենսունակությունը և համապատասխան սեկրեցիոն ակտիվությունը հաստատող տվյալները։

109. Ցանկացած լրացուցիչ այն կառուցվածքի մասով, որը ներմուծվել է տրանսգեն և մոդիֆիկացված բջիջներ, որն ուղղված է օրինակ՝ տրանսգենի էքսպրեսիայի կարգավորման կամ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների միտումնավոր էլիմինացման իրականացմանը, հայտատուն պետք է անցկացնի այդ կառուցվածքների պատշաճ գործելու գնահատում և արտացոլի այն գրանցման դոսյեում։

110. Դեղակինետիկ հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որպեսզի ուսումնասիրվի գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների *in vivo* հետագա գոյությունը (կենսաբաշխումը, բջիջների ուղղորդված միգրացիան, հարմարվելը, կայունությունը և պերսիստենցիան)։ Անհրաժեշտ է մանրամասն ուսումնասիրել *in vivo* մոդելների վրա ստացվող տվյալների հեռարձակման հնարավորությունը։ Օրինակ՝ միջտեսակային պատվաստման ուռուցքային մոդելների վրա, որոնք համապատասխանում են մարդու ուռուցքների տեղայնացմանը, կենսաբաշխումը կարող է չարտացոլել կլինիկական իրավիճակը։

111. Գեների արտազատվող արտադրանքի մասով անհրաժեշտ է ներառել տեղային և (կամ) համակարգային էքսպոզիցիան և տրանսգենի էքսպրեսիայի արտադրանքի պերսիստենցիան։

112. Այն դեպքում, երբ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջները ներպատիճավորվում են կենսահամատեղելի նյութի մեջ, բջիջների կենսաբաշխման կանխարգելման նպատակով անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան հետազոտություններ, որոնք կամ կցուցադրեն *in vivo* կենսահամատեղելի նյութի ամբողջականությունը և բջիջների բարեհաջող պահումը, կամ թույլ կտան գնահատել արտագաղթած կենսունակ բջիջների *in vivo* պերսիստենցիայի կենսաբաշխումն ու տևողությունը։

113. Մարդու գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների ներմուծման հետ կապված՝ գեներատիվ փոխանցման ռիսկը համարվում է ցածր և նախակլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում գնահատման բարդ ենթարկվող։ Այդ կապակցությամբ նման հետազոտությունների բացակայությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել, եթե միայն գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջները չեն կրում կանխամտածված գեներատիվ փոխանցման էականորեն առավել բարձր ռիսկ (օրինակ՝ ինտեգրված վեկտորային հաջորդականությունների կամ վեկտորի ձերբազատման մոբիլիզացման պատճառով)։

**10.2. Թունաբանական հետազոտությունները**

114. Թունաբանական գնահատման ժամանակ վերջնակետերն անհրաժեշտ է գնահատել *in vitro* և (կամ) *in vivo* հետազոտությունների շրջանակներում, որոնք անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ հնարավոր լինի գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներից առաջացած ցանկացած անցանկալի ազդեցության հնարավոր ուսումնասիրությունը։ Թունաբանական գնահատման համար անհրաժեշտ է նույնպես հաշվի առնել սույն կանոնների 31-րդ գլխով սահմանված սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների մասով պահանջները։

115. Բացի այդ՝ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների մասով անհրաժեշտ է ուսումնասիրել հետևյալ ասպեկտները՝

ա) տրասնգենի էքսպրեսիայով պայմանավորված թունավորություն․

բ) ինսերցիոն մուտագենեզի ռիսկ․

գ) վեկտորի մոբիլիզացում և վերահամակցություն․

դ) արտադրանքի կոնկրետ դասով պայմանավորված ասպեկտներ, ինչպիսիք են՝ իմունային բջիջները (CAR-ով կամ մոդիֆիկացված TC-ով T-բջիջներ, NK-բջիջներ), ինդուցված պլյուրիպոտենտային ցողունային բջիջներ և խմբագրված *ex vivo* գենով բջիջներ։

**10.2.1. Տրանսգենի էքսպրեսիայով պայմանավորված թունավորություն**

116. Թունավոր ազդեցությունները կարող են առաջանալ տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքներից։ Տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքները կարող են առաջացնել անբարենպաստ ազդեցություններ կրող բջիջների կամ տիրոջ համար, ում դրանք ներմուծվում են, եթե էքսպրեսվում են ֆիզիոլոգիական մակարդակը գերազանցող քանակություններով, էկտոպիկ տեղերում, եթե դրանք առաջացնում են իմունային ռեակցիա կամ, եթե էկզոգեն տրանսգենը փոխազդում է մարդու ոչ նպատակային սպիտակուցների հետ։

117. Բջիջ-կրողների մասով տրանսգենի էքսպրեսիայի արտադրանքի թունավոր ազդեցությունների ներուժն անհրաժեշտ է գնահատել *in vitro՝* հաստատելու համար այն, որ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջները պահպանել են իրենց նորմալ ֆիզիոլոգիական ֆունկցիան և ձեռք չեն բերել այնպիսի հատկություններ, որոնք կազդեն *in vivo* դրանց գործառութայնության վրա։

118. Թունաբանական հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ բացահայտվեն տրանսգենի էքսպրեսիայի հետ կապված ՝ տեղային կամ համակարգային անցանկալի ազդեցությունները։ Տրանսգենի մակարդակի և տևողության մասին տեղեկությունները պետք է որոշեն թունավորության հետազոտության դիզայնը և տևողությունը։ Ոչ հոմոլոգ համակարգում տրանսգենի էքսպրեսիայի արտադրանքին պոտենցիալ իմունային պատասխանը կարող է հանգեցնել վաղաժամկետ էլիմինացման և նման պատասխանն անհրաժեշտ է հաշվի առնել, քանի որ այն կարող է նվազեցնել թունավորության հետազոտության վալիդությունը։

119. Տրանսգենի էքսպրեսիայի արտադրանքը հաճախ կարող 1 օժտված լինել տեսակ–սպեցիֆիկ ազդեցություններով, որոնք դժվարացնում են թունաբանական հետազոտությունների պլանավորումը։ Սուրոգատ կենդանական մոդելների վրա համապատասխան փորձարկումներն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ ընտրողաբար ուսումնասիրվի քսենոգեն տիրոջ օրգանիզմում վերստեղծված կոմպարտմենտում մարդկային տրանսգենի հետ կապված թունավորությունը, կամ տիրոջը սպեցիֆիկ տրանսգենի օգտագործման փոխարեն ստանալ տիրոջ համար դրա ընդհանուր թունավորության սուրոգատ գնահատականը, թեպետ պլանավորվող թերապևտիկ արտադրանքից և գենի հոմոլոգ արտադրանքի կենսաբանական ակտիվության տեսակ–սպեցիֆիկ տարբերություններից տարբեր այլ տրանսգենային հաջորդականության օգտագործման հետ կապված սահմանափակումներով ։

**10.2.2. Ինսերցիոն մուտագենեզը և ուռուցքների առաջացումը**

120. Եթե բջիջները տրանսդուցվում են ինտեգրվող (օրինակ՝ գամմա-ռետրովիրուսային կամ լենտիվիրուսային) վեկտորներով, ապա անհրաժեշտ է մանրամասն գնահատել ինսերցիոն մուտագենեզի և որպես հետևանք՝ հնարավոր օնկոգենեզի ռիսկը։ Կրիտիկական գործոնները, որոնք կարող են նպաստել օնկոգենեզի առաջացման ռիսկին, ներառում են ընտրված վեկտորի՝ գենոմում ինտեգրվելու պրոֆիլը, վեկտորի դիզայնը՝ ներառյալ էնհանսերային և պրոմոտորային հաջորդականությունների ընտրությունը, մեկ բջջի հաշվով վեկտորի կրկնօրինակների քանակությունը, տրանսգենի էքսպրեսիայի արտադրանքը և թիրախային բջջային պոպուլյացիան։ Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է նշել ինսերցիոն մուտագենեզի ռիսկի կրճատմանն ուղղված ցանկացած ռազմավարություն (օրինակ՝ ինքնաինակտիվացվող փոխդասավորությամբ գամմա-ռետրովիրուսային կամ լենտիվիրուսային վեկտորի օգտագործումը)։

121. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջջային գծի մասով անհրաժեշտ է որոշել վեկտորի ինտեգրման տեղամասը և խուսափել կրիտիկական տեղամասում վեկտորի ցանկացած ինտեգրումից (օրինակ՝ պրոտոօնկոգեների մոտ)։ Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է ցուցադրել այն, որ ինտեգրման տեղամասը չի առաջացնում ինսերցիոն մուտագենեզ, եթե այլ բան հիմնավորված չէ։

122. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված ավտոլոգ կամ ալոգեն բջջային պոպուլյացիաների մասով չի կարելի բացառել կրիտիկական տեղամասեր վեկտորի ինտեգրման բացառիկ երևույթները՝ գենոմի պատահական լոկուսներ ինտեգրվող վեկտորների օգտագործման դեպքում։ Կենդանիների վրա *in vivo* հետազոտություններում հաճախ հնարավոր չէ ստանալ կանխատեսումային նախակլինիկական տվյալներ, քանի որ՝

իմունագենության հետևանքով մարդու բջիջները հնարավոր չէ փորձարկել կենդանիների վրա․

կենդանիների ներկայացուցչական բջիջներով հոմոլոգ կենդանական մոդելները հիմնականում թույլ չեն տալիս ստանալ մարդու համար անվտանգության մասին մեկնաբանվող տեղեկություններ, քանի որ բջիջների աղբյուրը և արտադրությունը, ինչպես նաև կենդանիների և մարդու բջիջներում վեկտորի ինտեգրման պրոֆիլը տարբերվում են։

Անհրաժեշտ է անցկացնել ինսերցիոն մուտագենեզի ռիսկի գնահատում՝ վեկտորի գենոմ ինտեգրման պրոֆիլի, տրանսգենի էքսպրեսիայի ակտիվացման համար օգտագործվող էնխանսերային և պրոմոտորային հաջորդականությունների պարբերական ներուժի, թիրախային բջիջների պրոլիֆերատիվ ներուժի պրոֆիլի մասին գիտելիքները և նպատակային բջիջների՝ բջջային տրանսֆորմացիայի նկատմամբ ռեզիստենտության մասին գիտելիքները։ Ալոգեն արտադրանքի մասով թույլատրվում է՝ մինչ մարդուն ներմուծելը, դեղապատրաստուկի պիտանիության ժամկետի (պահպանման ժամկետի) սահմաններում *in vitro* ինտեգրման տեղամասերի վերլուծության անցկացում։ Օնկոգենեզի ռիսկի առկայության դեպքում անհրաժեշտ է նախատեսել ՝ պացիենտների բջիջների տեղադրման և կլոնալության տեղամասերի կլինիկական հետազոտություններում մշտադիտարկում միջամտությունից հետո՝ մասնավոր վերլուծությունների կատարման միջոցով (հաշվի առնելով սույն գլխի 11.8 ենթաբաժնի դրույթները)։

123. Որոշակի տեղամասում վեկտորի հաջորդականությունների ինտեգրման մասով անհրաժեշտ է ցուցադրել, որ ինտեգրման ընտրված տեղամասն անվտանգ է և ինտեգրումն իրականացվելու է սպեցիֆիկ կերպով։

**10.2.3. Վեկտորի մոբիլիզացումը և վերահամակցությունը**

124. Էնդոգենային վիրուսների հետ վեկտորի մոբիլիզացման և վերահամակցության ռիսկն անհրաժեշտ է գնահատել՝ հիմնվելով վեկտորի տեսակի, վեկտորի դիզայնի, դեղապատրաստուկի բջջային պոպուլյացիայի և պացիենտների նպատակային պոպուլյացիայի վրա։ Միայն այն դեպքում, երբ այդ երևույթների ռիսկը բարձր է, անհրաժեշտ է անցկացնել նախակլինիկական հետազոտություններ վեկտորի մոբիլիզացման և վերահամակցության ուսումնասիրության համար։

**10.3. Որոշակի դասերի դեղապատրաստուկների համար սպեցիֆիկ նախակլինիկական մշակման հարցերը**

125. Սույն բաժինը պարունակում է հետևյալ խմբերի գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների նախակլինիկական մշակման մասով գիտական սկզբունքներ և ցուցումներ՝

քիմերային հակագենային ռեցեպտորով (CAR-T-բջիջներ) կամ T-բջջային ռեցեպտորով (TCR) T-բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկներ․

ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջներից ստացվող բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկներ․

գենոմի խմբագրման արդյունքում ստացված բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկներ։

126. Հաշվի առնելով դեղապատրաստուկների տվյալ խմբի կիրառման սահմանափակ կլինիկական փորձը և գենետիկական ինժեներիայի նոր մեթոդների արագ զարգացումը՝ սույն բաժինը դեղապատրաստուկների յուրաքանչյուր խմբի համար պարունակում է շրջանակային պահանջներ։

**10.3.1. Իմունային բջիջներ (CAR- և TCR-մոդիֆիկացված T-բջիջներ, NK-բջիջներ)**

127. CAR- և TCR-մոդիֆիկացված իմունային բջիջների մասով անհրաժեշտ է ուսումնասիրել նպատակային և ոչ նպատակային թունավորության ներուժը (որքան դա թույլատրվում է համապատասխան կենդանական մոդելով կամ *in silico* և *in vitro* վերլուծությունների համակցության օգտագործմամբ՝ այլընտրանքային մոտեցման օգնությամբ)։ Նպատակային թունավորության ուսումնասիրության համար այլընտրանքային մոտեցումը սովորաբար ցուցադրվում է scFv (միաշղթա փոփոխական ֆրագմենտ) պարունակող TCR- և CAR- մոդիֆիկացված իմունային բջիջների համար, որը ճանաչում է բացառապես մարդու բջիջների էպիտոպը։ Այլընտրանքային մոտեցումը պետք է ներառի մարդու օրգաններում, հյուսվածքներում և բջիջներում թիրախ հակագենի էքսպրեսիայի մանրամասն վերլուծությունը։

128. Թիրախ հակագենի էքսպրեսիայի հետազոտությունը կատարվում է առողջ անհատների բջիջների և հյուսվածքների վերլուծության միջոցով։ Գեների էքսպրեսիայի տվյալների բազային վերլուծությունը և գիտական տվյալները թույլ են տալիս պարզել որոշակի պաթոֆիզիոլոգիական վիճակներում թիրախ հակագենի տարբեր էքսպրեսիաների ունակությունը։ Անհրաժեշտ է հաստատել նպատակային բջիջներում քաղցկեղ-սպեցիֆիկ հակագենի էքսպրեսիան։ Թիրախ հակագենի էքսպրեսիայով կամ առանց դրա՝ մարդու բջիջներն անհրաժեշտ է փորձարկել *in vitro* CAR կամ մոդիֆիկացված TCR-ով իմունային բջիջների ճանաչման մասով։

129. Այն դեպքում, երբ մոդիֆիկացված CAR-ով իմունային բջիջների նպատակային թունավորության գնահատման համար օգտագործվում է այլ scFv օգտագործմամբ հոմոլոգ կենդանական մոդել, որը ճանաչում է օրթոլոգիկ էպիտոպը, ապա պահանջվում է մարդու վրա նման տվյալների վերահաղորդման ժամանակ զգուշավորություն, քանի որ էքսպրեսիայի պրոֆիլը և մարդու ու կենդանիների՝ էքսպրեսվող թիրախ հակագենի պարունակությունը, ինչպես նաև թիրախ հակագենին երկու scFv աֆինությունը կարող են տարբերվել։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ նման մոդելը թույլ չի տալիս գնահատել պոտենցիալ ոչ նպատակային թունավորությունը մյուս scFv օգտագործման հետևանքով։

130. Մոդիֆիկացված TCR-ով իմունային բջիջների պոտենցիալ ոչ նպատակային թունավորության գնահատման համար ընտրված ռազմավարությունն ադապտացվում է TCR խաչաձև ռեակտիվության սպասվող հավանակության ներքո։ Օրինակ՝ այն բանի սպասվող հավանականությունը, որ մարդուց ստացված TCR-ը խաչաձև փոխազդելու է մարդու սեփական պեպտիդների հետ, ցածր է կենտրոնական տոլերանտության ինդուկցիայի հաշվին, որը պետք է էլիմինացվի մարդու սեփական պեպտիդների նկատմամբ TCR բարձր աֆինությամբ T-բջիջներ։ Քսենոգեն աղբյուրներից ստացվող TCR-ի և մյուս կողմից բարձր աֆինացված TCR-ի համար չպետք է ակնկալել խաչաձև ռեակտիվության ցածր ռիսկի առկայություն։ Այս կապակցությամբ նման TCR-ների մասով պահանջվում է փորձարկումների առավել խիստ ռազմավարություն։

131. Մոդիֆիկացված TCR-ով իմունային բջիջների՝ ոչ նպատակային թունավորության մասով փորձարկումները պետք է ներառեն նույն HLA-ալելումը, ինչ թիրախային պեպտիդի վրա ներկայացվող՝ սեփական պեպտիդներով մոդիֆիկացված TCR-ով իմունային բջիջների կապման մասով *in vitro* փորձարկումներն են։ Ընտրված սեփական պեպտիդները և հետազոտության մասշտաբն անհրաժեշտ է հիմնավորել։ Ավելին, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել, թե արդյոք թիրախային պեպտիդն ընդհանրություն ունի մյուս հոմոլոգ կամ համանման սպիտակուցների հետ։

132. Եթե TCR-ն օժտված է խաչաձև փոխազդման որոշակի հավանականությամբ, ապա անհրաժեշտ է որոշել թիրախային պեպտիդի նվազագույն ճանաչվող մոտիվը և օգտագործել այն խաչաձև ռեակտիվությունը գնահատող *in silico* վերլուծությունների համար։ Եթե պոտենցիալ խաչաձև փոխազդող պեպտիդները բացահայտվել են *in silico*, ապա համապատասխան սպիտակուց էքսպրեսող և (կամ) պոտենցիալ խաչաձև փոխազդող պեպտիդ ներկայացնող բջիջներն անհրաժեշտ է վերլուծել մոդիֆիկացված TCR-ով իմունային բջիջների ճանաչման մասով։ Եթե խաչաձև ռեակտիվությունը հնարավոր չէ բացառել, ապա անհրաժեշտ է կատարել ռիսկի գնահատում՝ պոտենցիալ խաչաձև փոխազդող պեպտիդին և պոտենցիալ խաչաձև փոխազդող պեպտիդի նկատմամբ TCR աֆինությանը համապատասխանող սպիտակուցի էքսպրեսիայի պրոֆիլի հիման վրա։

133. Մյուս HLA-ալելների հետ TCR–ի պոտենցիալ խաչաձև ռեակտիվության մասին տեղեկություններ ստանալու համար անհրաժեշտ է անցկացնել HLA-ալոռեակտիվության մասով սքրիրինգ։

134. Մոդիֆիկացված TCR-ով T-բջիջների մասով անհրաժեշտ է դիտարկել ներդրված TCR շղթաների և էնդոգեն TCR -ների պոտենցիալ սխալ միավորումը։ Անհրաժեշտ է նկարագրել և հիմնավորել TCR ներդրվող շղթաների դիզայնի ռազմավարությունները՝ նվազեցնելու համար սխալ միավորման ներուժը։

**10.3.2. Ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջներից ստացվող բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկներ**

135. Ածանցյալ ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջների թերապևտիկ օգտագործմամբ պայմանավորված՝ ինսերցիոն մուտագենեզի, օնկոգենության և ուռուցքածնության ռիսկը կապված է ինտեգրող վիրուսային վեկտորների և ինդուցված պլյուրիպոտենտության օգտագործման հետ։ Գենոմում վիրուսային վեկտորների բջիջների ինտեգրմամբ պայմանավորված՝ ինսերցիոն մուտագենեզի ռիսկին վերաբերող հարցերը դիտարկվել են սույն գլխի 120 – 123-րդ կետերում։

136. Ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջները դասվում են ուռուցքածնության զարգացման բարձր ռիսկով օժտված բջիջների տեսակին, քանի որ դրանք կարող են առաջացնել *in vivo* տերատոմներ։ Անհրաժեշտ է բջիջների պլյուրիպոտենտությամբ պայմանավորված ուռուցքածնության զարգացման ռիսկի գնահատման համար օգտագործել արտադրության գործընթացի և նախակլինիկական հետազոտությունների ռազմավարությունների ժամանակակից մեթոդներ։

137. Չտարբերակված ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջների խառնուկների պարունակության նախակլինիկական որակավորումը կատարվում է *in vivo* հետազոտություններում, օրինակ՝ ներմուծվող բջջային արտադրանք տարբեր քանակություններով չտարբերակված ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջների ավելացման եղանակով։ Ուռուցքային ներուժի ռիսկը թույլատրվում է նույնպես գնահատել թունավորության երկարաժամկետ հետազոտություններում։ Քաղցկեղածնության ռիսկը կարելի է նվազեցնել ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջներում բջիջների պլանավորված մահվան մեխանիզմի ներառման օգնությամբ, որի գործառութայնությունն անհրաժեշտ է հաստատել *in vivo* հետազոտություններում։

138. Վերածրագրավորումը (պլյուրիպոտենտ ցողունային բջջի փուլի կամ տրանս-տարբերակման միջոցով) կարող է բջիջներում առաջացնել էպիգենետիկ փոփոխություններ այնպիսի հետևանքներով, որոնք ոչ ամբողջությամբ են ուսումնասիրված։

139. Ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջներից ստացվող բջիջների էպիգենետիկ փոփոխություններով առաջացած պոտենցիալ անոմալ առանձնահատկությունների գնահատման նպատակով անհրաժեշտ է ստանալ *in vitro* և (կամ) *in vivo* նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքները՝ ցուցադրելու համար այն բջիջների համապատասխան վարքագիծը և ֆիզիոլոգիական գործառույթը, որոնք ներմուծվելու են մարդուն։ Թունավորության հետազոտությունները պետք է ներառեն ներմուծված բջիջների անոմալ վարքագծով առաջացած ոչ բարենպաստ ցանկացած ազդեցության գնահատում։ Որակի բնութագրերի սահմանման մասին տվյալների, նախակլինիկական անվտանգության տվյալների և գիտական բժշկական տվյալների համակցությունը պետք է թույլ տա ստանալ ռիսկի մանրամասն գնահատական և անցկացնել ռիսկի թուլացման միջոցների քննարկում՝ պաշտպանելու համար պացիենտներին։ Եթե նկատվում են ածանցյալ ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջների գենետիկ և (կամ) էպիգենետիկ պրոֆիլների փոփոխություններ, ապա հայտատուն պարտավոր է գնահատել դրա հետ կապված անվտանգության հարցերը։

**10.3.3. Գենոմի խմբագրման արդյունքում ստացված բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկներ**

140. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներին ներկայացվող ընդհանուր պահանջներից բացի՝ խմբագրված գենոմով բջիջների մասով անհրաժեշտ է դիտարկել հետևյալ ասպեկտները՝ թիրախ գենոմային հաջորդականության մասով մոդիֆիկացնող ֆերմենտի կամ գիդային ՌՆԹ-ի (gRNA) ակտիվության սպեցիֆիկությունն անհրաժեշտ է հաստատել *in vitro* համապատասխան բջիջներում նպատակային և ոչ նպատակային խմբագրման գնահատման օգնությամբ։ Մինչդեռ պոտենցիալ ոչ նպատակային ակտիվության ենթադրությունը կարող է ներառել *in silico* վերլուծություններ, ոչ նպատակային ակտիվության գնահատման համար ընտրված ռազմավարությունը նույնպես պետք է ներառի *in vitro* ամբողջ գենոմի մասշտաբներով ոչ նպատակային ակտիվության օբյեկտիվ գնահատում։ Միաժամանակ անհրաժեշտ է հիմնավորել ընտրված ռազմավարությունը և նշել օգտագործված մեթոդների զգայունությունը։ Ոչ նպատակային ակտիվության նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքներն անհրաժեշտ է մանրամասն գնահատել, օրինակ՝ տեսակասպեցիֆիկ տարբերությունների, բջիջների պաթոֆիզիոլոգիական վիճակի կամ բջջային տեսակներում տարբերությունների մասով։ Անհրաժեշտ է վերլուծել ֆենոտիպի և բջիջների ֆիզիոլոգիական գործառույթների վրա գենոմի խմբագրման ազդեցությունը (եթե կիրառելի է):

141. Անհրաժեշտ է մանրամասն ընտրել թունավորության մասով փորձարկման համար համապատասխան կենդանական մոդելը։ Ընտրված կենդանական մոդելը և թունավորության հետազոտությունների տևողությունը պետք է թույլ տա գնահատել ոչ նպատակային թունավորության հետևանքները և պոտենցիալ իմունագենությունը խմբագրված գենոմով բջիջների մասով։ Համապատասխան կենդանական մոդելի անհասանելիության դեպքում կարելի է դիտարկել *in vitro* գնահատման համապատասխան մոդելները։

**11. Կլինիկական մշակում**

**11.1. Ընդհանուր հարցեր**

142. Սույն բաժնում դիտարկվում են նախագրանցումային հետազոտությունները, որոնք ուղղված են գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների անվտանգության և արդյունավետության գնահատմանը, որոնց դասվում են քիմերային հակագենային ռեցեպտորով (CAR-T-բջիջներ) կամ T-բջջային ռեցեպտորով (TCR) գենետիկորեն մոդիֆիկացված T-բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկները, ինչպես նաև գենետիկորեն մոդիֆիկացված CD34-դրական բջիջները, որոնք մշակվում են գենետիկական հիվանդության բուժման համար (օրինակ՝ ծանր իմունաանբավարարություններ, լիզոսոմալ կուտակային հիվանդություններ և հեմոգլոբինոպաթիաներ) և այլն: *ex vivo* խմբագրված գեներով բջիջների կամ ինդուցված պլյուրիպոտենտ ցողունային բջիջների մասով սպեցիֆիկ կլինիկական ցուցումների հիմնավորման համար կլինիկական տվյալները համարվում են ոչ բավարար։ Հետազոտության սպեցիֆիկ կլինիկական ասպեկտների հիմնավորումն անցկացվում է «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության գնահատման հիման վրա՝ ելնելով դեղապատրաստուկի որակի և դրա նախակլինիկական տվյալների մասին տեղեկություններից, քաղցկեղածնության, նպատակային ցուցման, պացիենտների պոպուլյացիայի և առողջապահության համակարգի բժշկական չբավարարված պահանջմունքի մասին։

143. Կլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որպեսզի հնարավոր լինի գնահատել արտադրանքի (տրանսդուցված բջիջներ) սպեցիֆիկ բնութագրերի, նպատակային պոպուլյացիայի (անհատական կարգով) և բուժման առկա թերապևտիկ մեթոդների հիման վրա «օգուտ-ռիսկ» հարաբերությունը։ Քանի որ դեղապատրաստուկների այդ խմբի կլինիկական հետազոտությունների պլանավորման համար կիրառվում են նույն սկզբունքները, ինչ մյուս դեղապատրաստուկների նկատմամբ, ապա դրանց դեղադինամիկայի, դեղակինետիկայի, անվտանգության և արդյունավետության տեսանկյունից անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետազոտություններ պլանավորելիս գենետիկորեն մոդիֆիկացվող բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկների տարբերակիչ հատկանիշները։ Այդ տարբերակիչ հատկանիշները ներառում են՝

ա) պատրաստուկների կազմության, պատրաստուկի բնութագրի և արտադրության հարցերի բարդությունը (օրինակ՝ ելանյութի և դրա հետ վարվելու դեպքում դժվարությունները), բջիջների ալոգեն և ավտոլոգ ծագման միջև տարբերությունները․

բ) կենդանիների վրա ստացված տվյալների էքստրապոլյացիայի մասով սահմանափակումները (համապատասխան կենդանական մոդելի բացակայությունը, սկզբնական դեղաչափի գնահատման դեպքում խնդիրները, կենսաբաշխման, իմունագենության մեջ տարբերությունները, իմունամիջնորդված թունավորություն, նպատակային և ոչ նպատակային ազդեցությունները)․

գ) անցանկալի ռեակցիաների հաճախականության, տևողության և բնույթի, մարդկանց մոտ այդ ռեակցիաների պերսիստենցիայի մասով անորոշություն․

դ) մարդու համար իմունագենության հաճախականության, տևողության և բնույթի, երկարաժամկետ անվտանգության և արդյունավետության վրա այդ իմունագենության ազդեցության մասով անորոշություն, ինչպես նաև կրկնակի դեղաչափի օգտագործման մասով անորոշություն․

ե) չարորակ տրանսֆորմացիայի, քաղցկեղածնության մասով անորոշություն (օրինակ՝ ինտեգրվող վեկտորի դեպքում)․

զ) մոդիֆիկացված բջիջների երկարացված կենսաբանական ակտիվության և (կամ) պերսիստենցիայի հիման վրա արդյունավետության և անվտանգության երկարաժամկետ հսկողության անհրաժեշտություն․

է) թիրախ-օրգան ներմուծման կամ առաքման ընթացակարգի առանձնահատկություններ․

ը) դեղապատրաստուկի կիրառման ֆոնին ուղեկցող թերապիայի կիրառման ընթացակարգի առանձնահատկությունները (օրինակ՝ ողնուղեղի աֆերեզ և նախապատրաստում), (օրինակ՝ CD34+-ցողունային բջիջների մոդիլիզացում և միելոաբլատիվ և (կամ) լիմֆոդեպլետացնող քիմիաթերապիա)։

144. Նշված տարբերակիչ առանձնահատկություններն ազդեցություն ունեն հետազոտության դիզայնի, դեղաչափի ընտրության, ֆորմակոդինամիկայի, դեղակինետիկայի (կենսաբաշխման) վրա, մինչդեռ որոշակի թերապևտիկ շրջանում արդյունավետության և անվտանգության հաստատման համար ուշ փուլերի հետազոտություններում ընդհանուր սկզբունքները քիչ են շոշափվում և, ըստ էության, համընկնում են դրանց հետ մյուս դեղապատրաստուկների համար։

145. Ելնելով առկա հնարավորություններից՝ որոշելու անհրաժեշտության առաջացման հավանականություն կա, թե որքանով է դիտարկվող կլինիկական ազդեցությունը պայմանավորված հենց բջիջներով տրանսդուցված գենի արտադրանքով կամ դրանց երկուսով։ Այդ տեղեկությունները պետք է հիմնավորեն դոզավորման ռեժիմը (կիրառման դեղաչափը և հաճախականությունը), ինչպես նաև սահմանեն վերլուծության մեթոդները և հիմնավորեն որակի հսկողության համար մասնագիրը (օրինակ՝ իսկության մասով փորձարկումը):

146. Թիրախ օրգանին և թիրախ հյուսվածքին գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների առաքման համար պահանջվում է ներերակային, ներմաշկային ներմուծում կամ հատուկ վիրաբուժական ընթացակարգերի օգնությամբ ներմուծում՝ հասնելու համար պլանավորվող թերապևտիկ ազդեցության։ Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել թերապևտիկ ընթացակարգը որպես մեկ ամբողջություն՝ ներառյալ հավաքագրման ընթացակարգերը (օրինակ՝ աֆերեզ, ոսկրուղեղի ասպիրացիա), միելոաբլատիվ և (կամ) լիմֆոդեպլետացնող ռեժիմ, ներմուծման եղանակը և ի վերջո պահանջվող ուղեկից դեղապատրաստուկները (օրինակ՝ իմունասուպրեսիվ ռեժիմներ՝ «օգուտ-ռիսկ» հարաբերության դիտարկման դեպքում)։ Դա հարկավոր է հաշվի առնել կլինիկական հետազոտությունների դիզայնը մշակելիս պատահականացման (ռանդոմիզացման) ժամանակի և «պատրաստուկ ստացած պացիենտների» պոպուլյացիայի որոշման տեսանկյունից (ITT-պոպուլյացիա):

**11.2. Դեղապատրաստուկների դեղաչափի ընտրութւյան հետազոտություններ**

147. Դեղապատրաստուկների տվյալ խմբի դեղաչափը որոշվում է մարմնի զանգվածի մեկ կիլոգրամի (կգ) կամ պացիենտի մարմնի մակերևույթի մակերեսի մեկ միավորի (մ2) հաշվով գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների թվով։ Թույլատրվում է դեղաչափի որոշումը որպես գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների ներմուծվող թվի բացարձակ մեծություն։

148. Մեկնարկային դեղաչափի ընտրության նպատակը այն դեղաչափի որոշման մեջ է, որը օժտված է լինելու դեղագործական ազդեցությամբ և կիրառման համար անվտանգ է լինելու։ Անվտանգ և նվազագույն արդյունավետ դեղաչափի գնահատումից հետո անհրաժեշտ է անցկացնել դեղաչափերի որոնման մասով հետագա հետազոտություններ։ Անհրաժեշտ է գնահատել առավելագույն տանելի դեղաչափը, օրինակ՝ ուռուցքաբանության և (կամ) արյունաբանության մեջ այդ դեղապատրաստուկների կիրառման ցուցումների առկայության դեպքում։ Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է գնահատել էքսպոզիցիայի և ազդեցության միջև հարաբերակցությունը՝ սահմանելու համար հետագա կլինիկական հետազոտություններում (ուշ ֆազաների) գնահատման համար արդյունավետ դեղաչափերը և առաջարկվող դեղաչափերի ընդգրկույթը։

149. Մեկնարկային դեղաչափի ընտրությունը կարող է դժվարանալ *in vivo* նախակլինիկական հետազոտությունների ռելեվանտությամբ պայմանավորված անորոշությամբ, քանի որ ընտելանալու, տարբերակման, պերսիստենցիայի և իմունագենության տեսասպեցիֆիկ տարբերությունները կարող են սահմանափակել նախակլինիկական դեղադինամիկայի, դեղակինետիկայի, թունավորության և դեղաչափերի որոնման հետազոտությունների կանխատեսումային արժեքը։

150. Նման դեպքերում (օրինակ՝ CD34-դրական գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների նկատմամբ) համարվում է, որ մեկնարկային դեղաչափի և (կամ) դեղաչափերի ընդգրկույթի ընտրության համար հիմք է համապատասխան տվյալների հանրախումբը, օրինակ՝

ա) արտադրանքի մասով ստացված նախակլինիկական տվյալները․

բ) կլինիկական տվյալները՝ ներառյալ

ազգակից դեղապատրաստուկների մասով ստացված տվյալները․

բջիջների փոխպատվաստման (տրանսպլանտացիայի) մասով կլինիկական փորձը։

151. Ներմուծման ռեժիմի ընտրության դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ պահանջվում է նվազագույն դեղաչափ՝ ընտելանալու ապահովման և ոսկրուղեղի երկարաժամկետ ճնշման հնարավորության բացառման ապահովման համար։

Դեղաչափեր ընտրելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել նույնպես այնպիսի պացիենտ սպեցիֆիկ ցուցանիշներ, ինչպիսիք են հիվանդության տարատեսակությունը և էթիոլոգիան, գենետիկական ֆոնը, տարիքը, սեռը, նախորդ բուժումը և ուռուցքային բեռնվածությունը ուռուցքաբանական ցուցանիշների դեպքում։

152. Մեկնարկային դեղաչափը և դեղաչափերի ընդգրկույթն որոշելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել նաև պատրաստուկ-սպեցիֆիկ ցուցանիշները, որոնք նշանակալի են սպասվող կլինիկական ազդեցության համար։ Դրանք ներառում են բջիջների տեսակը և ծագումը (ավտոլոգ կամ ալոգեն), տրանսդուկցիայի արդյունավետությունը, չտրանսդուցվածների նկատմամբ տրանսդուցված բջիջների թիվը, մեկ բջջի հաշվով վեկտորի կրկնօրինակների միջին թիվը և բջիջների կենսունակությունը, կենսաբանական ակտիվությունը, համախթանող մոլեկուլի տեսակը և տրանսգենի էքսպրեսիան։

153. Ինչպես և ոսկրուղեղի փոխպատվաստման դեպքում, հավաքված ավտոլոգ բջիջների քանակության և (կամ) դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացում ստացվող ծավալների փոփոխականության առկայության դեպքում թույլատրվում է պլանավորված նվազագույն դեղաչափից բարձր բջիջների դեղաչափերի ընդգրկույթների ներմուծում։

154. Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել վեկտորի կրկնօրինակների և *in vivo* վեկտորի կրկնօրինակների տրված թվով ընտելացած տրանսդուցված բաժինների, տրանսգենի էքսպրեսիայի և կլինիկական տվյալների միջև կախվածությունը՝ որոշելու համար դրանց անվտանգ և արդյունավետ ընդգրկույթը։

155. Բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների նկատմամբ կիրառելի են մարդկանց շրջանում առաջին անգամ անցկացվող և նախորդ կլինիկական մարդկանց հետազոտությունների շրջանակներում հետազոտվող դեղապատրաստուկների ռիսկերի բացահայտման և թուլացման ռազմավարությունները։ Դրանք ներառում են առաջին և հաջորդ պացիենտներին բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկով թերապիայի նշանակման միջև բավարար ժամանակահատվածի ապահովումը, որպեսզի հնարավոր լինի անցկացնել սուր թունավորության գնահատում և կատարել կլինիկական հետազոտության կասեցում կամ պացիենտներին հետազոտության մեջ հետագա ներգրավման դադարեցում՝ Պատշաճ կլինիկական գործելակերպի կանոններին համապատասխան։

**11.3. Դեղադինամիկա**

156. Վաղ փուլերի կլինիկական հետազոտությունների նպատակն է նաև դեղապատրաստուկի դեղադինամիկ ակտիվության գնահատումը։ Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների մասով դեղապատրաստուկի դեղադինամիկայի գնահատումը ներառում է, օրինակ՝

բջիջների ընտելացում, թիրախ բջիջների քանակության գնահատում և նպատակային սպիտակուցի (Ֆերմենտի) դեղաբանորեն ակտիվ քանակությունների մշակում․

իմունային էֆեկտորային մեխանիզմների գնահատումը, ցիտոկինների պարունակությունը և CAR-T-բջիջների մասով ուռուցքային բջիջների ոչնչացումը։

157. Անհրաժեշտ է հետագծել դեղադինամիկ ազդեցության տևողությունը։

158. Մյուս համապատասխան դեղադինամիկ մարկերներն անհրաժեշտ է ընտրել անհատական կարգով՝ պայմանավորված ինչպես դեղապատրաստուկի, այնպես էլ հիվանդության համար սպեցիֆիկ ցուցանիշներով։ Անհրաժեշտ է օգտագործել համապատասխան և արդիական կենսավերլուծական մեթոդներ։

**11.4. Դեղակինետիկա**

159. Աբսորբցիայի, բաշխման, նյութափոխանակության և դուրսբերման ստանդարտ հետազոտությունները սովորաբար կիրառելի չեն սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների համար։ Սակայն գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների համար անհրաժեշտ է գնահատել կինետիկան, կենսաբաշխումը և պերսիստենցիան, ինչպես նաև նպատակային և ոչ նպատակային հյուսվածքներում տրանսգենի արտադրման մակարդակը։

160. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկների տարբեր տեսակների նկատմամբ կիրառվում են դեղակինետիկայի և կենսաբաշխման գնահատման տարբեր սկզբունքները, CAR-T-բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկների համար պահանջվում է ամբողջ տրանսդուցված բջիջը (CAR-T-բջիջ)՝ թերապևտիկ ազդեցություն ունենալու համար, և ուստի այն պետք է լինի դեղակինետիկ վերլուծության հիմնական թիրախը։ Գործառութային ֆերմենտի առաքման համար նախատեսված գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների համար դեղադինամիկ վերլուծության թիրախը պետք է ներառի նպատակային ֆերմենտ։

161. Անհրաժեշտ է նաև ապահովել կենսունակության, պրոլիֆերացիայի և տարբերակման, օրգանիզմում բաշխման և միգրացիայի, ինչպես նաև հետազոտության շրջանում և դրա ավարտին բավարար տևողության ընթացքում *in vivo* կլինիկական նշանակալի ժամանակային կետերում գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների գործառութայնության մշտադիտարկում։ Այս առնչությամբ անհրաժեշտ է վերլուծել այդ նպատակներով տվյալների մշտադիտարկման օգտագործվող մեթոդաբանության պիտանիությունը և դրա սահմանափակումները։

162. Այն դեպքում, երբ առաջնային ազդեցությունը կամ ազդեցության մեխանիզմն է տրանսգենից սպիտակուցի էքսպրեսիան, ապա անհրաժեշտ է գնահատել էքսպրեսվող սպիտակուցի դեղակինետիկ հատկությունները։ Դրա համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել կլինիկական պայմաններում թերապևտիկ սպիտակուցների դեղակինետիկայի ուսումնասիրության առանձնահատկությունները։

**11.5. Իմունագենությունը**

163. Բջիջներին և (կամ) տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքի իմունային պատասխանը կարող է վարկաբեկել դեղապատրաստուկի արդյունավետությունը և ազդեցություն ունենալ անվտանգության վրա՝ նույնիսկ դրա միապատիկ ներմուծման դեպքում։ Այսպիսով, սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մշակման ընթացքում անհրաժեշտ է անցկացնել իմունագենության փորձարկումներ։

164. Իմունագենության գնահատումը պետք է հաշվի առնի տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքի և (կամ) տրանսդուցված բջիջներին կլինիկապես նշանակալի իմունային պատասխանը։ Իմունագենության ռիսկի վրա ազդում են տրանսդուցված բջիջների ծագումը (ալոգեն կամ ավտոլոգ), հիվանդության բնույթը (պացիենտների իմունաանբավարար կամ իմունակոմպետենտ պոպուլյացիան, գենի լրիվ բացակայություն կամ արատավոր արդյունք), օդափոխման ռեժիմի տեսակը, պացիենտի մոտ՝ տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքի առկա իմունային պատասխանը, ինչպես նաև տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքի արտազատման տեղը (ներբջջային կամ արտաբջջային))։

**11.6. Կլինիկական արդյունավետությունը**

165. Հետազոտության դիզայնը և տևողությունը պետք է հիմնվեն կոնկրետ թերապևտիկ շրջանում կիրառվող դեղապատրաստուկների ուսումնասիրության նկատմամբ առկա մոտեցումների վրա։ Նշված մոտեցումներից ցանկացած առկա շեղում (շեղումներ) անհրաժեշտ է բացատրել և քննարկել։

166. Կլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ սահմանվի կլինիկապես նշանակալի ելքերի հիման վրա արդյունավետությունը։ Ապացույցների ամբողջականությունը, ներառյալ տրանսդուցված բջիջների ընտելացումը կամ պերսիստենցիան, գենի արտադրանքի էքսպրեսիայի մակարդակը և (կամ) գենի արտադրանքի ակտիվության աստիճանն ու կապված կլինիկական վերջնակետը և այդ գործոնների միջև կախվածությունն էլ ավելի են ամրապնդում արդյունավետության մասով ապացույցը։ Կլինիկական մշակման ծրագիրն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ գնահատվի դեղապատրաստուկի թերապևտիկ ազդեցության տևողությունը։ Եթե նախատեսվում են մի քանի ներմուծումներ, ապա դրանց սխեման նույնպես պետք է քննարկել տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքի դեղակինետիկ հատկությունների, ինչպես նաև բջջային տեսակի ֆոնին, եթե կիրառելի է (օրինակ՝ քաղցկեղի իմունաթերապիայի համար գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներ):

167. Ավտոլոգ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկների հենարանային կլինիկական հետազոտություններում «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության գնահատման համար բոլոր պացիենտները, որոնք ներառվել են հետազոտության մեջ բուժում նախաձեռնելու մտադրությամբ, օրինակ նրանք, ովքեր բաշխվել են ըստ խմբերի պատահականացված (ռանդոմիզացված) կլինիկական հետազոտության մեջ կամ ստորագրել են տեղեկացված համաձայնության միախումբ հետազոտությունը, պետք է ներառվեն արդյունավետության սկզբնական վերլուծության մեջ։ Կարող են նախատեսվել օժանդակ վերլուծություններ, օրինակ՝ աֆերեզային համախմբի, լիմֆադեպլետացնող թերապիայի կիրառմամբ պոպուլյացիայի կամ պատրաստուկի կիրառումից կամ ինֆուզիայից առաջ օդորակման ենթարկվող պացիենտների պոպուլյացիայի և պատրաստուկի կիրառումից կամ ինֆուզիայից հետո համախմբի նկատմամբ (եթե հիմնավորված է):

168. Որոշակի դեպքերում և դեղապատրաստուկի դեղաբանական ազդեցության հետ մեկտեղ կլինիկական արդյունավետությունը գնահատվում է դրա կիրառումից հետո տևողությամբ նշանակալի ժամանակահատվածից հետո (օրինակ՝ եթե պահանջվում է հյուսվածքի ընտելացում)։ Դեղապատրաստուկի գրանցման պահին օգտակար կլինիկական ազդեցությունների սահմանումը պետք է հիմնված լինի կլինիկապես նշանակալի ելքի պարամետրերի վերլուծության վրա և ամրապնդվի դեղադինամիկ նշանակալի պարամետրերի վերլուծության արդյունքներով։ Բացառիկ դեպքում, երբ սուրոգատ վերջնակետն ընտրվում է որպես կլինիկական օգուտի անուղղակի միջոց (օրինակ՝ եթե կլինիկական օգուտը կարող է գնահատվել միայն հետագա հսկողությունից մի քանի տարի անց) անհրաժեշտ է վերլուծել սուրոգատ վերջնակետի պիտանիությունը (օրինակ՝ գիտական խորհրդակցության կամ սուրոգատ վերջնակետի որակավորման մասին եզրակացության ստացման ընթացքում) և հիմնավորել կլինիկական օգուտը սահմանելու կամ գուշակելու նրա ունակությունը։ Հայտատուն պարտավոր է վերլուծել և նշել որոշակիության աստիճանը, որով սուրոգատ վերջնակետը թույլ է տալիս կանխատեսել կլինիկական օգուտը, ինչպես նաև նշել, թե ինչու ցանկացած մնացած անորոշություն կիրառելի է լինելու։ Եթե թերապիայի պլանավորվող ելքը կայանում է գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների կամ տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքի երկարաժամկետ պերսիստենցիայի և գործառութայնության մեջ է, ապա այն անհրաժեշտ է արտացոլել կլինիկական հետազոտության մեջ դիտարկման բավարար տևողության և հետագա դիտարկման օգնությամբ։ Հետագա դիտարկման դիզայնը և տևողությունն անհրաժեշտ են հետազոտության արձանագրության մեջ սահմանել, վերջինը կարող է ավարտվել գրանցումից հետո։

**11.7. Կլինիկական անվտանգությունը**

169. Անվտանգության մասով տվյալների բազան պետք է լինի բավականաչափ տարողունակ՝ հայտնաբերելու համար նշանակալի կարճաժամկետ և միջնաժամկետ անցանկալի երևույթները, որոնք կարող են կապված լինել գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների օգտագործման և (կամ) կիրառման ընթացակարգի հետ և պայմաններ ստեղծել «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության լիարժեք գնահատման համար։

170. Անհրաժեշտ է հաշվի առնել ընդհանուր թերապևտիկ ընթացակարգի ռիսկն ընդհանուր առմամբ՝ ներառյալ

բջիջների նախապատրաստման հետ կապված ռիսկը․

ներմուծման ընթացակարգի հետ կապված ռիսկը․

ցանկացած անհրաժեշտ ուղեկցող թերապիայի իրականացման (օրինակ՝ իմունասուպրեսային թերապիա) կամ բջիջների նախնական օդորակման ռիսկը։

171. Ինչպես ցանկացած այլ կենսաբանական դեղապատրաստուկի դեպքում, առկա է անհայտ կողմնակի ագենտներով վարակման ռիսկ, այդ իսկ պատճառող պացիենտներին պետք է հսկել ինֆեկցիաների նշանների առկայության մասով։

172. Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այն բանի հնարավորությունը, որ տրանսդուցված բջիջները կարող են անջատել վեկտոր կամ պլազմիդա *in vivo*։ Նման հետազոտությունների դիզայնը և մասշտաբը պետք է պայմանավորված լինեն կառուցվածքի հատկություններով և նախակլինիկական հետազոտությունների ելքով։

173. Հետաձգված անցանկալի ռեակցիաների և գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների արդյունավետության նվազման ռիսկը կապված է բջիջների գենետիկական մոդիֆիկացման համար օգտագործվող վեկտորի ռիսկի փաստացի պրոֆիլի, գենի արտադրանքի բնույթի, մոդիֆիկացված բջիջների պերսիստենցիայի տևողության, օրգանների համար կենսաբաշխման և պոտենցիալ ազդեցությունների հետ։ Ցողունային բջիջների կամ նախորդ բջիջների գենետիկ մոդիֆիկացիայի ցմահ հնարավոր պերսիստենցիայի հետ կապված՝ անհրաժեշտ է դիտարկել վեկտորի ինտեգրման և դրա էքսպրեսիայի արդյունքների հետ կապված հետաձգված ազդեցությունների հատուկ ռիսկը (օրինակ՝ օնկոգենեզը, իմունագենությունը կամ վեկտորի վերաակտիվացումը)։

174. Եթե ռիսկի գնահատման համար կարևոր լրացուցիչ տեղեկությունները դառնում են մատչելի՝ կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ կամ գրանցումից հետո, ապա հայտատուն պարտավոր է փոփոխել ռիսկի ռազմավարությունը և ներդնել այն հետագա կլինիկական դիտարկման համար նախատեսված պլանում։

**11.8. Հետագա կլինիկական հսկողություն**

175. Անհրաժեշտ է ապահովել գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների կլինիկական հետազոտության մեջ ներառված պացիենտների հետագա կլինիկական հսկողությունը՝ հայտնաբերելու վաղ կամ հետաձգված անցանկալի ռեակցիաները, արդյունավետության պրոֆիլում փոփոխությունը կամ գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների արտադրանքի լրացուցիչ չհետազոտված ռիսկերը։ Հետագա կլինիկական հսկողությունը պետք է հաշվի առնի ուսումնասիրվող գենաթերապևտիկ դեղապատրաստուկի մասով ստացված՝ գոյություն ունեցող նախակլինիկական և կլինիկական տեղեկությունները։ Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների կամ սոմատոթերապևտիկ դեղապատրաստուկների կամ տրանսգենի էքսպրեսիայի արդյունքի հիմքով մյուս նման դեղապատրաստուկների մասով փորձն անհրաժեշտ է ուշադիր դիտարկել ուսումնասիրվող դեղապատրաստուկի համար դրա ռելեվանտության մասով։ Գիտելիքների առկա մակարդակին համապատասխան՝ հետագա հսկողությունն անհրաժեշտ է անցկացնել 15 տարվա ընթացքում։

176. Եթե առկա է անցանկալի երևույթն ուշ սկսվելու ռիսկը (օրինակ՝ լեյկոզի կամ մյուս երկրորդային ուռուցքների առաջացումը, ինչպես նաև տումորոգենեզը) ապա անհրաժեշտ է այդ ռիսկի հետ աշխատանքի համար միջոցներ նախատեսել։

**12. Դեղազգոնություն**

177. Գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների համար պահանջվում է անվտանգության հարցերի մշտադիտարկման համար հատուկ երկարաժամկետ հետազոտությունների անցկացում՝ ներառյալ արդյունավետության բացակայությունը և վեկտորի դիսեմինացիայի կամ վերաակտիվացման ռիսկը։

178. Ռիսկերի կառավարման պլանում անհրաժեշտ է ներառել երկարաժամկետ անվտանգության գնահատման հարցերը, ինչպես օրինակ՝ ինֆեկցիայի, իմունագենության կամ իմունոսուսպենսիայի և բջիջների չարորակ տրանսֆորմացիայի առաջացման, ինչպես նաև բժշկական արտադրատեսակի կամ դեղապատրաստուկի կազմի մեջ մտնող կենսանյութի երկարակեցության գնահատումը։ Թույլատրվում է հատուկ դեղահամաճարակաբանական հետազոտությունների պլանավորում՝ պայմանավորված վեկտորի տեսակով և տրանսդուցված բջիջների կենսաբանական բնութագրերով։

**13. Էկոլոգիական ռիսկերի գնահատումը**

179. Մարդու բջիջները չեն կարող պրոլիֆերացվել շրջակա միջավայրում, քանի որ դրանք ունակ են կենդանի մնալ միայն մարդու օրգանիզմում կամ *in vitro* կուլտիվացման պայմաններում։ Մարդու գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջների մասով շրջակա միջավայրի համար ռիսկերն ընդհանուր առմամբ համարվում են չափազանց փոքր։ Ցանկացած մնացած վիրուսային մասնիկի առնչությամբ ցանկացած պոտենցիալ ռիսկ լինելու է պատրաստուկի ռեցիպիենտի կողմը, և այն սովորաբար ուսումնասիրվում է որակի գնահատման, նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտությունների անցկացման շրջանակներում։ Այդ կապակցությամբ տվյալ դեղապատրաստուկների համար շրջակա միջավայրի համար ռիսկերը, որպես կանոն, կարելի է շատ ցածր համարել։

180. Քանի որ պատրաստի արտադրանքում ինֆեկցիոն վիրուսային մասնիկների լրիվ բացակայության հաստատման տեխնիկական դժվարություններ են առկա, ապա հայտատուները կարող են հիմնավորել ինֆեկցիոն վիրուսային մասնիկների բացակայությունը տեսական հաշվարկների օգնությամբ կամ, որպես այլընտրանքային մոտեցում, թույլատրվում է հիմնավորել, որ մնացորդային ինֆեկցիոն վիրուսային մասնիկների առկայությունը պատրաստի արտադրանքում չի գերազանցելու շրջակա միջավայրի համար նվազագույն ռիսկերը՝ հաշվի առնելով ռիսկի նվազեցման մասով ցանկացած միջոց։

|  |  |
| --- | --- |
|  | **ՀԱՎԵԼՎԱԾ**  **Եվրասիական տնտեսական միության**  **կենսաբանական դեղամիջոցների**  **հետազոտությունների անցկացման**  **կանոնների 32-րդ գլխի** |

**ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ**

**CAR-T-բջիջների կլինիկական մշակման սպեցիֆիկ ասպեկտների մասով**

Սույն փաստաթուղթը պարունակում է CAR-T-բջիջների կլինիկական մշակման ծավալի մասով ցուցումների բաց ցանկ։

**Դեղակինետիկա, դեղադինամիկա և դեղաչափերի ընտրության հետազոտություններ**

Որոնողական կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում գնահատվող CAR-T-բջիջների դեղակինետիկան պետք է բնութագրի բջիջների կինետիկան՝ ներառյալ CAR-T-բջիջների պարունակությունը, ինչպես նաև դրանց էքսպանցիան և պերսիստենցիան արյան և նպատակային հյուսվածքներում համապատասխան ժամանակային կետերում։ Բջիջների կինետիկայի *in vivo* գնահատումը պետք է ներառի այնպիսի նշանակալի պարամետրերի գնահատում, ինչպիսիք են AUCԴ28, Cmax, Tmax և T½, որն անցկացվում է համապատասխան կենսավերլուծական մեթոդների օգտագործմամբ, օրինակ՝ CAR-սպեցիֆիկ տրանսգենի քանակական որոշման համար քանակական ՊՇՌ և հոսքային ցիտոմետրիայի՝ CAR-T-բջիջների քանակական որոշման համար արյան և մյուս նպատակային հյուսվածքների մեջ։ Դեղային փոխազդեցության ստանդարտ հետազոտությունները և թունաբանական հետազոտությունները երիկամային և լյարդի անբավարարության դեպքում պակաս կիրառելի են CAR-T-բջիջների նկատմամբ և պահանջում են անհատական կարգով դիտարկում։ Դրա հետ մեկտեղ՝ ուղեկցող թերապիայի որոշակի տեսակների ազդեցությունը կարող է պահանջել գնահատում՝ CAR-T-բջիջների դեղակինետիկայի և դեղադինամիկայի վրա դրանց պոտենցիալ ազդեցության ներքո։

Թույլատրվում է կիրառել հարակից դեղապատրաստուկների մասին գիտելիքների հիման վրա դեղաչափերի որոնումը։ Միաժամանակ CAR-T-բջիջների համար այնպիսի սպեցիֆիկ գործոնները, ինչպիսիք են՝ հակագեն-սպեցիֆիկ կապման դոմենները և համախթանող դոմենները, ազդում են թունավորության և արդյունավետության վրա, ինչը կարող է սահմանափակել ներուժը արդյունավետ դեղաչափերի կամ մյուս CAR-T-բջիջների մասով ստացված կլինիկական տվյալներով դեղաչափերի ընդգրկույթի էքստրապոլյացիայի համար։ Այս կապակցությամբ դեղաչափերի որոնման հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել տարբեր դեղաչափերով անվտանգության, թունավորության, հակաուռուցքային ակտիվության ուսումնասիրման համար՝ որոշելու համար հակաուռուցքային ազդեցության համար պահանջվող շեմային դեղաչափը և II փուլի կլինիկական հետազոտությունների համար դեղաչափը կամ դեղաչափերի ընդգրկույթը։

Ընդհանուր առմամբ՝ անհրաժեշտ է տվյալներ ստանալ դոզավորման ռեժիմի հիմնավորման համար, որն օգտագործվելու է հաստատող հետազոտություններում՝ հաշվի առնելով՝

1) նախակլինիկական տվյալները և հասանելի կլինիկական տվյալները․․

2) արտադրանք-սպեցիֆիկ գործոնները (տրանսդուկցիայի արդյունավետությունը, պրոլիֆերատիվ ակտիվությունը)․

3) հիվանդությանը առանձնահատուկ չափանիշներ (ուռուցքի տիպը, հակագենի էքսպրեսիան և ուռուցքային բեռնվածությունը)։

**Արդյունավետությունը**

CAR-T-բջիջների նկատմամբ կիրառվում են արդյունավետության հաստատման նույն բազային սկզբունքները, ինչ մյուս հակաուռուցքային դեղապատրաստուկների նկատմամբ։ III ֆազի հաստատող կլինիկական հետազոտությունները և անվտանգության մասով ընդլայնված տվյալների բազան պետք է ուղղված լինեն պատրաստուկի «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության սահմանման վրա պացիենտների հստակ սահմանված խմբում վավերական սկզբնական վերջնակետերի, պատահականացված (ռանդոմիզացված) հսկվող դիզայնի և անվտանգության բազմակողմանի տվյալների բազայի հիման վրա։ Ընդհանուր կանոնի համաձայն՝ անհրաժեշտ է հետևել հակաուռուցքային դեղապատրաստուկների կլինիկական գնահատման մասով կլինիկական ցուցումներին։

Ակնկալվում է, որ CAR-T-բջիջների համար սպեցիֆիկ այնպիսի ասպեկտը, ինչպիսին դեղաչափի ընտրությունն է, հիմնվելու է որոնողական հետազոտությունների արդյունքների վրա։ Եթե հաստատող հետազոտություններում կիրառվում է դեղաչափերի ընդգրկույթ, այլ ոչ թե CAR-T-բջիջների ֆիքսված դեղաչափ, ապա դա անհրաժեշտ է հիմնավորել՝ ելնելով բջիջների աղբյուրից (ալոգեն կամ ավտոլոգ), պատրաստուկի առանձնահատկություններից և պացիենտների ընտրված պոպուլյացիայից։

Հաստատող հետազոտության դիզայնը պետք է համապատասխանի պատահականացված վերահսկվող դիզայնին՝ CAR-T-բջիջների՝ ռեֆերենտ ռեժիմի հետ համեմատությամբ, եթե այլ բան գիտականորեն հիմնավորված չէ։ Չարորակության բարձր աստիճանի լիմֆոմի համար նման ռեֆերենտ ռեժիմ կարող է, օրինակ, լինել բարձր դեղաչափային քիմիոթերապիան՝ ավտոլոգ ցողունային բջիջների հետագա փոխպատվաստմամբ (տրանսպլանտացիայով)։ Հաստատող հետազոտություններ պլանավորելիս անհրաժեշտ է ուշադիր մոտենալ «բուժելու մտադրությամբ (ITT պոպուլյացիա)» սկզբունքի պահպանմանը և (ITT-պոպուլյացիայի սահմանմանը որպես բոլոր ներառված պացիենտների՝ և CAR-T-բջիջներ խմբում, և կոմպարատորի խմբում։ Կարելի է նախատեսել CAR-T-բջիջների խմբի ենթախմբերում լրացուցիչ վերլուծություններ (օրինակ՝ աֆերեզային պոպուլյացիա, լիմֆոդեպլետացնող թերապիա ստացող պոպուլյացիայում և CAR-T-բջիջներ պատրաստուկ ստացող պոպուլյացիայում)։

Որպես կանոն՝ CAR-T-բջիջների պատրաստուկների առաջին կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են հիվանդության ուշ փուլում գտնվող պացիենտների համար և հիվանդության ռեֆրակտերային ընթացքում։ Հիվանդության ռեֆրակտերային ընթացքը կլինիկապես շատ է տարբերվում վաղ հիվանդությունից, ինչը որոշ դեպքերում պատրաստուկի գրանցման համար ապացույցների մակարդակի տեսանկյունից կարող է հիմնավորել այլ պահանջներ։ Պատահականացված (ռանդոմիզացված) վերահսկվող կլինիկական հետազոտության դիզայնն օգտագործվում է նաև այն դեպքերում, երբ ընտրվում են ռեֆրակտերային ընթացքով հիվանդության ուշ փուլերի պայմանները կամ, եթե ռեֆերենտ թերապիան մատչելի չէ։ Նման դեպքերում լավագույն սատարող թերապիայի կամ հետազոտողի ընտրության հիման վրա բուժման հետ համեմատությունը թույլ է տալիս ստանալ արդյունավետության ապացույց և, միախումբ հետազոտությունների հետ համեմատած՝ այն նախընտրելի է։ Բացառիկ դեպքերում և գիտական հիմնավորման առկայության դեպքում դեղապատրաստուկի գրանցման նպատակներով թույլատրվում է ներկայացնել պացիենտների մեկ խմբի մասնակցությամբ կատարված չհսկվող կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները։ Նման դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել ապացույցներ, որ նման դեղապատրաստուկով թերապիայից ազդեցությունը բարձր վստահելի է, իսկ հիվանդության սովորական ընթացքը՝ լավ կանխատեսելի։

Հակաուռուցքային մյուս պատրաստուկների նման հաստատող կլինիկական հետազոտություններում կիրառելի վերջնակետերն են՝

կենդանի մնալն առանց հիվանդության ռեցիդիվի (կենդանի մնալն առանց միջադեպերի)(DFS (EFS))․

կենդանի մնալն առանց հիվանդության զարգացման (PFS)․

ընդհանուր կենդանի մնալը (OS)։

Որոնողական կլինիկական հետազոտության պայմաններում կիրառելի վերջնակետեր են համարվում՝

բուժմանը պատասխանների օբյեկտիվ հաճախականությունը (ORR)․

թերապիային պատասխանի տևողությունը։

CAR-T-բջիջներով թերապիայի երկարաժամկետ ելքերը պահանջում են առանձին սահմանում, նույնիսկ եթե վաղ փուլերի կլինիկական հետազոտություններում առանձին պացիենտների կայուն երկարաժամկետ պատասխանների մասին տեղեկություններ են եղել։ Եթե կան գիտական ենթադրություններ այն բանի վերաբերյալ, որ տվյալ թերապիան կարող է ապահովել լրիվ ապաքինում՝ ելնելով դեղապատրաստուկի բնույթից, անհրաժեշտ է պլանավորել կլինիկական հետազոտությունների համապատասխան դիզայնը՝ դեղապատրաստուկի գրանցման նպատակով արդյունավետության տվյալ տեսակի գնահատմամբ։ Ներկայումս չկան բավարար տվյալներ՝ հեմոբլաստոզների ժամանակ CAR-T-բջիջների պատրաստուկներով բուժումից հետո ավտոլոգ (արյունաստեղծ) ցողունային բջիջների (ASCT/HSCT) փոխպատվաստումն անցկացնելու ստանդարտ ցուցումների ձևավորման համար։

**Անվտանգությունը**

CAR-T-բջիջներն առաջացնում են սուր թունավորություն, որը կապված է դրանց դեղակինետիկ և դեղադինամիկ հատկությունների հետ, ինչը հանգեցնում է սահմանափակ թերապևտիկ կիրառման։ Ներկայումս նկարագրված անցանկալի հիմնական ռեակցիաները հիմնված են լեյկոզով և լիմֆոմայով հիվանդ պացիենտների CD19 CAR-T-բջիջներին ուղղված կիրառման փորձի վրա և դրսևորվում են հետևյալ տեսքով՝

«ցիտոկինային փոթորիկի» համախտանիշ․

CAR-T-բջիջներով միջնորդված էնցեֆալոպաթիայի համախտանիշ (CAR-T-cell related encephalopathy syndrome, CRES)․

B-բջիջների նվազում։

Անցանկալի ռեակցիաների տեսակը և ծանրությունը տատանվում են՝ պայմանավորված դեղապատրաստուկի բնութագրերով և պացիենտի վիճակով՝ CD19-ին ուղղված տարբեր CAR-T-բջիջների համար։ Անցանկալի երևույթների առավել լայն սպեկտրը բնորոշ է այլ հակագեների և (կամ) այլ հեմոբլաստոզների կամ ուռուցքներին ուղղված CAR-T-բջիջների համար։

Անցանկալի երևույթները կարող են կապված լինել սկզբնական օնկոլոգիական հիվանդության հետ, լիմֆոդեպլեցիայի ռեժիմի հետ, ինչպես օրինակ՝ միելոսուպրեսիա, ինֆեկցիաների կամ աֆերեզի ընթացակարգի հետ։ Այսպիսով, անհրաժեշտ է գնահատել CAR-T-բջիջներով թերապիայով ուղեկցվող, ինչպես նաև CAR-T-բջիջների հենց պատրաստուկով ընթացակարգերի հետ անցանկալի երևույթների պատճառահետևանքային կապը։

Անվտանգության մասին որակյալ և տեղեկատու տվյալներ ստանալու համար անհրաժեշտ են՝

ձևակերպել սպասվող և չնախատեսված անցանկալի երևույթների հնարավոր ցանկը դեղապատրաստուկների մասով ստացվող նախակլինիկական տվյալների, ինչպես նաև CAR-T-մյուս բջիջների կիրառման կլինիկական փորձի հիման վրա․

պլանավորել պացիենտների հոսպիտալացման տևողությունը՝ հաշվի առնելով սպասվող լուրջ անցանկալի երևույթները․

մշակել պոտենցիալ կերպով կյանքին սպառնացող թունավորության հայտնաբերման և բուժման ալգորիթմը․

պլանավորել հետազոտությունների տևողությունը և հետաձգված թունավորության հայտնաբերման համար պացիենտների հսկողությունը։

Անհրաժեշտ է պլանավորել այնպիսի տվյալների բազայի ձևավորում, որը թույլ կտա ամբողջությամբ բնութագրել CAR-T-բջիջների հիմքով դեղապատրաստուկները, ինչպես նաև ընթացակարգերի հետ կապված անցանկալի երևույթները (ներառյալ աֆերեզ և լիմֆոդեպլեցիա) և հիմնավորել դեղապատրաստուկի գրանցման նպատակներով «օգուտ-ռիսկ» հարաբերության լրիվ գնահատումը։

1. Բուժառուի անհատական պատասխանի գնահատման համար մինչ IX գործոնի նոր պատրաստուկի առաջին ներմուծումը՝ պետք է հասանելի լինեն ֆարմակինետիկայի մասին տեղեկությունները, օրինակ՝ բուժառուի մոտ դեղակինետիկ պարամետրերի գնահատման տվյալները IX գործոնի պատրաստուկի նախորդ կիրառման ժամանակ (առնվազն ակտիվության վերականգնման եւ կիսադուրսբերման փուլի մասով տվյալները՝ պատմական կամ վերջերս ստացված): [↑](#footnote-ref-1)
2. Հետազոտությունները սկսում են IX գործոնի պատրաստուկի 50 օր ներմուծում ստացած 12 եւ բարձր տարեկան նախկինում բուժում ստացած 10 բուժառուի շրջանում հետազոտության արդյունքները ստանալուց եւ վերլուծելուց հետո: [↑](#footnote-ref-2)
3. Նախագրանցումային հետազոտությունից նախկինում բուժում ստացած բուժառուները կարող են շարունակել մասնակցել հետազոտության մեջ պատրաստուկի ներմուծման մինչեւ 100-րդ օրը: Նախկինում բուժում ստացող նոր բուժառուները պետք է ստանան պատրաստուկի առնվազն 100 օր ներմուծում: [↑](#footnote-ref-3)
4. Նախկինում բուժում չստացած առնվազն 20-40 բուժառու պետք է գտնվի հսկողության տակ մինչեւ IX գործոնի պատրաստուկի 100 օր ներմուծում ստանալը (այդ բուժառուներից առնվազն 20 չեն մասնակցել IX գործոնի նախագրանցումային հետազոտություններում): [↑](#footnote-ref-4)
5. Նախկինում բուժում չստացած մինչեւ 12 տարեկան բուժառուների մասնակցությամբ հետազոտությունը կարող է սկսվել IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծման 50 օրվա ընթացքում բուժում ստացած 12-ից ցածր տարիքի 10 բուժառուների շրջանում նախագրանցումային հետազոտության արդյունքներն ավարտելուց եւ վերլուծելուց հետո (որոնցից առնվազն 5 պետք է լինեն 6 տարեկանից ցածր) եւ 0-ից մինչեւ 12 տարեկան երեխաների շրջանում դեղակինետիկայի հետազոտություններն ավարտելուց հետո: [↑](#footnote-ref-5)
6. Հետազոտության մեջ ներառվում են նոր բուժառուներ, այսինքն՝ բուժառուներ, որոնց մոտ նախկինում հետազոտվող պատրաստուկը IX գործոնի պատրաստուկ չէ, որի մասով անցկացվում է տվյալ հետգրանցումային հետազոտությունը: [↑](#footnote-ref-6)
7. ՆՕ՝ IX գործոնի պատրաստուկի ներմուծման օրեր [↑](#footnote-ref-7)
8. IX գործոնի նախորդ պատրաստուկից լվացման ժամանակահատվածի ավարտից հետո անհրաժեշտ է պահպանել արյան պահուստային նմուշը: [↑](#footnote-ref-8)
9. Անհրաժեշտ է կրկնել՝ մինչ IX գործոնի հետազոտվող պատրաստուկի առաջին ներմուծումը, ինհիբիտորների ելակետային մակարդակի որոշումը: [↑](#footnote-ref-9)