

ЕВРОПЕЙСКА КОМИСИЯ

ГЕНЕРАЛНА ДИРЕКЦИЯ „ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ”

Здравни системи, медицински продукти и иновации

Медицински продукти – качество, безопасност и иновации

Началник отдел

EudraLex

Правила относно лекарствените продукти в Европейския съюз

Том 4

Насоки на ЕС относно

добра производствена практика за

лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба

Анекс 2

Производство на биологично активни вещества и медицински продукти за хуманна употреба

Правно основание за публикуване на подробните насоки: Член 47 от Директива 2001/83/ЕО за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба и член 51 от Директива 2001/82/ЕО относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти. Документът предоставя указания за интерпретацията на принципите и насоките за добра производствена практика за лекарствени продукти, установени с Директива 2003/94/ЕО относно лекарствени продукти за хуманна употреба и Директива 91/412/ЕИО относно ветеринарномедицински продукти.

Статут на документа: Второ преработване на текста.

Причини за промените: Анекс 2 към Ръководството за ДПП е преработен в резултат от приемането на Насоките за добра производствена практика във връзка с лекарствените продукти за модерни терапии, в съответствие с чл. 5 от Регламент (ЕО) 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13.11.2007 г. относно лекарствени продукти за модерни терапии, изменящ Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004.¹

Краен срок за влизане в сила: 26.06.2018 г.

Обхват

Методите, използвани при производството на биологично активни вещества и биологични медицински продукти за хуманна употреба („биологично активни вещества и медицински продукти“) са критичен фактор при определяне на подходящия регулаторен контрол. Следователно биологично активните вещества и медицински продукти могат да бъдат дефинирани до голяма степен в зависимост от метода им на производство. Настоящият анекс дава насоки за пълния набор активни вещества и медицински продукти, определяни като биологични, с изключение на лекарствените продукти за модерни терапии („ЛПМТ“), описани в чл. 1(1) от Регламент (ЕО) № 1394/2007¹. Настоящите насоки не се отнасят за ЛПМТ. Производителите на ЛПМТ следва да се запознаят отделно с Насоките за добра производствена практика за лекарствените продукти за модерни терапии, посочени в чл. 5 от горесцитирания регламент.

Настоящият анекс е разделен на две основни части:

- а) Част „А“ съдържа допълнителни указания за производството на биологично активни вещества и медицински продукти – от контрола на посевния материал и клетъчните банки до довършителните дейности и тестването.
- б) Част „Б“ съдържа допълнителни указания за определени видове биологично активни вещества и медицински продукти.

Настоящият анекс, заедно с няколко други анекса към Ръководството за ДПП в EudraLex Том 4 дава насоки, които допълват указанията от Част I и Част II от Ръководството. Обхватът на настоящия анекс е в две основни направления:

- а) Производствен етап – за биологично активни вещества до момента, предшестваш непосредствено стерилизацията им, основният източник на указания е Част II. Указанията за по-нататъшните етапи от производството на биологични продукти са дадени в Част I.
- б) Вид продукт – този анекс дава насоки за пълния набор лекарствени продукти, определяни като биологични, с изключение на ЛПМТ.

¹ Регламент (ЕО) № 1394 на Европейския парламент и на Съвета от 13.11.2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004, ОJ L 324, 10.12.2007 г., стр. 121

Тези две основни направления са представени в Таблица 1, като трябва да се отбележи, че таблицата е дадена с информационна цел и не е отражение на точния обхват. Важно е да се разбере и че в съответствие с отговарящата на нея таблица в Част II от EudraLex, Том 4, нивото на ДПП се повишава по отношение на подробностите от по-ранните към по-късните етапи от производството на биологично активни вещества, но принципите на ДПП трябва да се спазват стриктно на всички етапи. Включването на някои по-ранни производствени етапи в обхвата на настоящия Анекс не означава, че тези етапи ще подлежат на рутинна проверка от властите.

Антибиотиците не се определят като биологично активни вещества, но при наличие на биологични етапи от производството им, настоящият Анекс може да се използва за получаване на насоки.

Указания за лекарствените продукти, получени от обработена човешка кръв или плазма, са дадени в Анекс 14 към EudraLex, Том 4, а за нетрансгенните растителни продукти – в Анекс 7.

В някои отделни случаи изходните материали подлежат на друго законодателство. Например:

(а) Тъкани и клетки, използвани като изходни материали за лекарствени продукти: Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 31.03.2004 г. относно установяването на стандарти за качество и безопасност при даряването, доставянето, контрола, преработването, съхраняването, съхранението и разпределянето на човешки тъкани и клетки² и Директива 2006/17/ЕО на Комисията от 08.02.2006 г. за прилагането на Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно някои специфични технически изисквания при даряването, доставянето и контрола на човешки тъкани и клетки³ се отнася единствено за дейностите по даряване, доставяне и контрол. Тези тъкани и клетки могат да бъдат източник на активни вещества за някои биологични лекарствени продукти, попадащи в обхвата на настоящия анекс, за което може да се прилагат изискванията за ДПП и други законови изисквания за лекарствените продукти.

(б) Кръв или кръвни съставки, използвани като изходни материали за лекарствени продукти: Директива 2002/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 27.01.2003 г. за определяне на стандартите за качество и безопасност при вземането, диагностиката, преработката, съхранението и разпространението на човешка кръв и кръвни съставки и за изменение на Директива 2001/83/ЕО⁴ и директивите на

²

³

⁴ OJ 10.136.120.18

Комисията съдържа техническите изисквания⁵ за подбора на донорите и вземането и диагностиката на кръв и кръвни съставки.

Освен това производството и контрола на генетично модифицираните организми трябва да отговарят на местните и националните изисквания. В съответствие с Директива 2009/41/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 06.05.2009 г. относно работата с генетично модифицирани микроорганизми⁶ в контролирани условия, се въвеждат и поддържат подходящи мерки за контрол, както и други предпазни мерки в съоръжения, в които се обработват генетично модифицирани микроорганизми. Необходимо е получаването на специализирана консултация, съгласно националното законодателство, за да се установи и поддържа подходящо ниво на биологична безопасност. Не трябва да има конфликти с изискванията за ДПП.

Таблица 1. Примерни насоки за производствените дейности, които попадат в обхвата на Анекс 2

Вид и източник на материала	Примерен продукт	Приложение на указанията на производствените етапи, оцветени в сиво			
		Събиране на материали или течности ⁷ от растения, органи, животни	Рязане, смесване и/или начална обработка	Изолиране и пречистване	Формулиране, пълнене
1. Животински или растителни източници: нетрансгенни	Хепарини, инсулин, ензими, белтъци, екстракт от алерген, имунни серуми	Установяване и поддържане на изходна клетъчна банка (ИКБ) ⁸ , работни клетъчни	Клетъчна култура и/или ферментация	Инактивация, ако е приложимо, изолиране и пречистване	Формулиране, пълнене

⁵ Директива 2004/33/ЕО от 22.03.2004 г. за прилагане на Директива 2002/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно някои технически изисквания за кръвта и кръвните съставки и указанията за добра практика в центровете за трансфузионна хематология, споменати в Директива 2016/1214, изменяща Директива 2005/62/ЕО.

⁶ OJ L 125, 21.05.2009 г., стр. 75

⁷ Вж. част В1 за степента, в която се прилагат принципите за ДПП.

⁸ Вж. частта „Системи за посевен материал и клетъчни банки“ за степента, в която се прилагат принципите за ДПП.

		банки (РКБ), основен вирусен посевен материал (ОВПМ), работен вирусен посевен материал (РВПМ)			
3. Биотехнологии – ферментация / клетъчна култура	Рекомбинантни продукти, моноклонални антитела, алергени, ваксини	Установяване и поддържане на ИКБ и РКБ, главна партида посевен материал (ГППМ), работна партида посевен материал (РППМ)	Клетъчна култура и/или ферментация	Изолиране, пречистване и модифициране	Формулиране, пълнене
4. Животински източници: трансгенни	Рекомбинантни белтъци	Изходна и работна трансгенна банка	Събиране, рязане, смесване и/или начална обработка	Изолиране, пречистване и модифициране	Формулиране, пълнене
5. Растителни източници: трансгенни	Рекомбинантни белтъци, ваксини, алерген	Изходна и работна трансгенна банка	Посаждане, събиране ⁹	Първоначално извличане, изолиране, пречистване и модифициране	Формулиране, пълнене
6. Човешки източници	Получени от урина ензими,	Събиране на течности ¹⁰	Смесване и/или	Изолиране и пречистване	Формулиране, пълнене

⁹ Насоките на Специализираната комисия по растителни лекарствени продукти (СКРЛП) за добрата практика при отглеждане и събиране на растенията – ЕМЕА/НМРС/246816/2005

¹⁰ Прилагат се принципите за ДПП, вж. обяснителен текст в „Обхват”

	хормони		начална обработка		
7. Човешки източници	Продукти от клетъчни тъкани	Даряване, доставяне и диагностика на изходни тъкани / клетки ¹¹	Начална обработка, изолиране и пречистване	Клетъчно изолиране, култура, пречистване, комбиниране с неклетъчни съставки.	Формулиране, комбиниране, пълнене

→ Нарастване на изискванията за ДПП

Вж. глосара за обяснение на съкращенията

Принцип

Производството на биологични медицински активни вещества и продукти включва някои конкретни съображения, произтичащи от същността на продуктите и процесите. Начините, по които се произвеждат, контролират и прилагат биологичните лекарствени продукти, налагат въвеждането на специални предпазни мерки.

За разлика от конвенционалните лекарствени продукти, които се произвеждат с помощта на химични и физични техники, предоставящи възможност за постигане на висока степен на систематичност, производството на биологично активни вещества и лекарствени продукти включва биологични процеси и материали, като например култивиране на клетки или екстракция от живи организми. Тези биологични процеси се характеризират с присъщо непостоянство, в резултат на което обхватът и естеството на вторичните продукти може да варира. Ето защо принципите за управление на риска за качеството (УРК) са особено важни за този вид материали и е необходимо да бъдат използвани за разработване на стратегия за контрол на всички етапи от производството, така че да се сведе до минимум променливостта и да се намали възможността за замърсяване или кръстосано замърсяване.

Тъй като материалите и условията на обработка, използвани в процесите на култивиране, имат за цел да осигурят условия за растежа на специфични клетки и микроорганизми, това предоставя възможност за растеж и на външни микробни замърсители. Освен това някои продукти може да имат ограничена способност за издържане на широк диапазон от техники за пречистване, особено тези, които са

¹¹ Човешките тъкани и клетки трябва да отговарят на Директива 2004/23/ЕО и прилаганите Директиви на тези етапи.

предназначени за инактивиране или премахване на случайни вирусни замърсители. Разработването и дизайна на процесите, оборудването, съоръженията, комуналните услуги, условията за приготвяне и добавяне на буфери и реактиви, вземането на проби и обучението на операторите са все ключови съображения за свеждане до минимум на събитията, водещи до замърсяване.

Спецификациите за продуктите (като например тези, посочени в монографиите на Фармакопеята, разрешенията за употреба (РУ) и разрешенията за клинично изпитване (РКИ)) определят дали за веществата и материалите се допуска някакво ниво на бионатоварване или трябва да бъдат стерилни. По подобен начин, производството трябва да съответства и на други спецификации, посочени в указанията за РУ или РКИ (например, брой на поколенията (двойки, пасаж) между посевния материал или клетъчна банка).

За биологичните материали, които не могат да бъдат стерилизирани (например чрез филтриране), обработката трябва да се извършва в асептични условия, за да се сведе до минимум въвеждането на замърсители. Ако са налични документи на СКРЛП, те трябва да бъдат прегледани за запознаване с насоките за валидиране на конкретните производствени методи, напр. отстраняване или инактивиране на вируси. Прилагането на подходящи екологични контролни мерки и системи за проследяване, а където е подходящо, и системи за почистване и стерилизация на място, заедно с използването на затворени системи, може значително да намали риска от случайно замърсяване и кръстосано замърсяване.

Контролът обикновено включва биологични аналитични техники, които по принцип са с по-голяма променливост от физикохимичните определяния. Следователно наличието на стабилен производствен процес е от критично значение, а контролните мерки по време на процесите придобиват особено значение при производството на биологични активни вещества и лекарствени продукти.

Биологичните лекарствени продукти, които съдържат човешки тъкани или клетки, трябва да са съобразени с изискванията на Директива 2004/23/ЕО и Директива 2006/17/ЕО на Комисията. В съответствие с Директива 2006/86/ЕО на Комисията от 24.10.2006 г. за прилагане на Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно установяването на изисквания за проследимост, съобщаване на сериозни нежелани реакции и събития и определени технически изисквания по отношение на кодиране, преработване, запазване, съхранение и разпространение на човешки тъкани и клетки,¹² събирането и диагностиката трябва да се извършва в

¹² ОJ L 294, 25.10.2006 г., стр. 32

съответствие с подходяща система за качество, за която стандартите и спецификациите са определени в анекса към нея.

Биологичните активни вещества и лекарствени продукти трябва да отговарят на най-новата версия на бележката за Насоките за минимизиране на риска от предаване на агенти на енцефалопатия по животните (ТСЕ) чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина.

ЧАСТ „А”. ОБЩИ НАСОКИ

Персонал

1. Персоналът (включително лицата, които се занимават с почистването, поддръжката или контрола на качеството), работещ в зоните, в които се произвеждат и тестват биологично активни вещества и продукти, трябва да премине през обучение и периодична преквалификация, отговарящи на произведените продукти и извършваната работата, включително във връзка с конкретни мерки за защита на продуктите, персонала и околната среда.
2. Здравословното състояние на персонала е от съществено значение за безопасността на продуктите. Когато е необходимо, персоналът, участващ в производството, поддръжката, тестването и грижите за животните (и в проверките), трябва да премине през подходяща ваксинация и редовни медицински прегледи.
3. При промени в здравословното състояние на персонала, които биха могли да повлияят неблагоприятно върху качеството на продукта, работата в производствената зона трябва да се преустанови и това да се документира по подходящ начин. Производството на БЦЖ ваксини и туберкулин трябва да се извършва само от персонал, който преминава през редовни проверки на имунологичното състояние или рентгенография на гръдния кош. Следенето на здравословното състояние на персонала трябва да съответства на риска, а персоналът, работещ с опасни организми, трябва да получава медицинска консултация.
4. Когато е необходимо свеждане до минимум на възможността от кръстосано замърсяване, движението на целия персонал (включително персонала по контрол на качеството, поддръжката и почистването) трябва да се контролира в съответствие с принципите на УРК. Като цяло служителите не трябва да преминават от зони, в които са изложени на въздействието на живи

микроорганизми, генетично модифицирани организми, токсини и животни в зони, в които се обработват други продукти, инактивирани продукти или други видове организми. Ако такова преминаване е неизбежно, мерките за контрол на замърсяването трябва да са съобразени с принципите на УРК.

Помещения и оборудване

5. В стратегията за контрол трябва да бъде предвидено изискване, според което степента на контрол на частиците и микробното замърсяване в околната среда на производствените помещения трябва да бъдат адаптирани към активното вещество, междинния или крайния продукт и към производствения етап, като се има предвид потенциалното ниво на замърсяване на изходните материали и рисковете за продукта. Програмата за следене на условията на околната среда трябва да бъде допълнена с методи за засичане на наличието на специфични микроорганизми (организми гостоприемници, дрожди, плесени, анаероби и др.), ако така е указано в процедурата за УРК.
6. Помещенията за производство и съхранение, процесите и екологичните класификации трябва да бъдат проектирани по начин, който да не допуска външно замърсяване на продуктите. Предотвратяването на замърсяванията е подходяща стратегия, отколкото засичането и отстраняването им, въпреки че по време на процеси като ферментация и клетъчно култивиране има голяма вероятност да се наблюдава замърсяване. Когато процесите не са затворени и следователно продуктът е изложен на въздействието на непосредствената среда в помещението (напр. при прибавяне на добавки, среди, буфери, газове), трябва да се въведат мерки за контрол, включително инженерен и екологичен контрол, основан на принципите на УРК. Тези принципи на УРК трябва да отчитат и принципите и насоките от съответните части от Анекс 1¹³ към EudraLex, Том 4, при избора на екологична класификация и свързаните с нея контролни мерки.
7. При обработка на живи клетки, характеризиращи се с устойчивост в производствената среда, трябва да се използват специални производствени зони. Такива зони трябва да се използват при производството на патогенни организми (т.е. при степен на биологична безопасност 3 или 4).

¹³ Въпреки че заглавието на Анекс 1 се отнася за производството на стерилни лекарствени продукти, идеята не е да бъде наложено производство на стерилен продукт на етап, в който се смята за подходящо и позволено ниско ниво на бионатоварване. Причината за използването му е това, че е единственият източник на указания за ДПП в ЕС за всички класифицирани производствени зони, включително тези от по-ниските класове D и C.

8. Използването на съоръжения за производство на множество продукти е допустимо, само ако следните или еквивалентни на тях съображения и мерки (в зависимост от продуктите) са включени в ефективната стратегия за контрол и предотвратяване на кръстосано замърсяване:

(а) Познаване на ключовите характеристики на всички клетки, организми и всякакви случайни агенти (като патогенност, откриваемост, устойчивост, чувствителност към инактивиране) в рамките на едно и също съоръжение.

(б) Когато производството се характеризира с множество малки партии от различни изходни материали, трябва да се вземат предвид фактори като здравословното състояние на донорите и риска от обща загуба на продукт, преди вземане на решение за едновременни действия при разработването на стратегията за контрол.

(в) Попадането на живи организми и спори в зони или оборудване, които не са свързани с тях, е предотвратено чрез отчитане на всички възможни пътища на кръстосано замърсяване и чрез използване на компоненти за еднократна употреба и инженерни мерки, като затворени системи.

(г) Контролни мерки за отстраняване на организмите и спорите преди производство на други продукти, като тези мерки взимат под внимание и системата за отопление, вентилация и климатизация (ОВК). Процесите на почистване и обеззаразяване във връзка с организмите и спорите трябва да бъдат валидирани.

(д) Мониторингът на околната среда, който се извършва във връзка с произвежданите микроорганизми, когато последните са устойчиви на околната производствена среда и когато има налични методи, се извършва в съседни площи по време на производството и след приключване на почистването и обеззаразяването. Внимание трябва да се обърне и на рисковете, възникващи при използването на някои устройства за проследяване (напр. наблюдение на частиците във въздуха) в зоните, в които се обработват живи и/или спорообразуващи организми.

(е) Продуктите, оборудването, спомагателното оборудване (напр. за калибриране и валидиране) и продуктите за еднократна употреба се местят и извеждат от тези зони само по начин, който не допуска замърсяването на други зони, продукти и етапи от производството на продукта (напр. недопускане на замърсяване на инактивирани или токсидирани продукти с неинактивирани продукти).

(ж) Кампанийно производство

9. При довършителните (второстепенни) операции¹⁴ необходимостта от специални съоръжения зависи от горепосочените съображения, както и някои други съображения, като например конкретните нужди на биологичния лекарствен продукт и характеристиките на другите продукти, вкл. небιологичните продукти в същото съоръжение. Сред останалите мерки за контрол при довършителните операции са необходимостта от специфична последователност на добавяне, скорост на смесване, времеви и температурен контрол, ограничения за излагане на светлина и задържане, както и процедури за почистване при евентуално разливане.
10. Мерките и процедурите, прилагани за ограничаване на въздействието на продукта (т.е. за околната среда и безопасността на операторите), не трябва да са в разрез с тези за качеството на продукта.
11. Системите за обработка на въздуха трябва да са проектирани, конструирани и поддържани по такъв начин, че да се сведе до минимум рискът от кръстосано замърсяване между различните производствени зони и може да са специфични за дадена зона. Необходимо е да се обмисли използването на въздушни системи с еднократно преминаване на въздуха, в съответствие с принципите на УРК.
12. При обработването на стерилни продукти трябва да се използват зони с положително налягане, но в някои конкретни точки на излагане на въздействието на патогени е допустимо използването на отрицателно налягане, за да се ограничи разпространението. Когато за асептичната обработка на материали със специфични рискове (напр. патогени) се използват зони с отрицателно налягане или специални камери, те трябва да бъдат заобиколени от чиста зона от подходящ клас, с положително налягане. Тези промени в налягането трябва да бъдат ясно дефинирани и непрекъснато следени, включително с използване на аларма с подходящи настройки.
13. Оборудването, използвано при обработването на живи организми и клетки, включително това, което се използва за вземане на проби, трябва да е проектирано така, че да не допуска замърсяване по време на обработването.
14. Първичното ограничение¹⁵ трябва да е проектирано и периодично проверявано по начин, който гарантира, че биологичните агенти няма да попаднат в непосредствено заобикалящата ги работна среда.

¹⁴ Формулиране, пълнене и опаковане

¹⁵ Вж. основния Глосар на ДПП за определението на „Ограничение”

15. Когато е възможно, трябва да се използват системи за „почистване на място” или „използване на пара на място” („стерилизиране на място). Вентилите на ферментационните съдове трябва да могат да се стерилизират изцяло на пара.
16. Филтрите за изпускане на въздух трябва да са хидрофобни и валидирани за очаквания за тях полезен живот чрез тестване на целостта им на подходящи интервали, съобразени с принципите на УРК.
17. Канализационните системи трябва да бъдат проектирани по такъв начин, че отпадъчните води да бъдат ефективно неутрализирани и обеззаразени, за да се сведе до минимум рискът от кръстосано замърсяване. Местното законодателство трябва да се спазва, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване на външната среда, свързано с риска, произтичащ от биологичния характер на отпадъчните материали.
18. Поради променливостта на биологичните продукти и производствените процеси, някои важни / критични суровини (като хранителни среди и буфери) трябва да се измерват или претеглят по време на производствения процес. В тези случаи малки запаси от тези суровини могат да се съхраняват в производствената зона за определен период от време при спазване на определени изисквания, вкл. за периода на производство на съответната партида или за цялата кампания.

Животни

19. В производството на редица биологични лекарствени продукти се използва голямо разнообразие от животински видове. Те се разделят на 2 широки категории от източници:
 - (а) Живи групи, стада, ята: примери за тях са полио ваксините (маймуни), имунните серуми за змийски отрови и тетанус (коне, овце и кози), алергени (котки), ваксини против бяс (зайци, мишки и хамстери), трансгенни продукти (кози, едър рогат добитък).
 - (б) Животински материали, получени след смъртта на животното или от места като кланици: примерите включват източници от кланици за ензими, антикоагуланти и хормони (овце и прасета).

Освен това животните могат да бъдат използвани и за качествен контрол в генерични анализи, напр. за пирогенност, или в някои специфични анализи на ефикасност, напр. ваксина срещу коклюш (мишки), пирогенност (зайци), БЦЖ ваксина (морски свинчета).

20. Освен спазването на регламентите за ТСЕ, е необходимо проследяване и на други случайни агенти, които могат да доведат до проблеми (зоонотични заболявания, заболявания на животните, използвани като източник) чрез текуща здравна програма, както и документиране на случаите. Тази програма трябва да се разработи с помощта на специализиран експерт. Случаите на влошаване на здравословното състояние на животните, използвани като източник/ донор, трябва да бъдат разследвани по отношение на пригодността им, както и на пригодността на животните в контакт с тях за продължителна употреба (при производството, като източник на изходни материали и суровини, при контрола на качеството и тестовете за безопасност), като взетите решения трябва да се документират. Необходимо е да се въведе процедура за хронологично проследяване, която предоставя информация при процеса на вземане на решение относно продължаващата годност на биологично активното вещество или лекарствения продукт, в който са използвани или включени суровини от животното източник. Този процес на вземане на решения може да включва повторно тестване на задържаните проби от предишно събиране от същото животно донор (ако е приложимо) за установяване на последното даряване с отрицателен резултат. Карентният срок, свързан с терапевтичните агенти, използвани за лечение на животното източник/ донор, трябва да бъде документиран и използван при определяне на срока на изключване на тези животни от програмата.
21. Специално внимание трябва да се обърне на предотвратяването и проследяването на инфекции при животните, използвани като източник/ донор. Мерките трябва да покриват доставката, съоръженията, отглеждането, процедурите за биологична сигурност, режимите на тестване, контрола на постелните и фуражните суровини. Това е от особена важност за животните без патогени, в случаите, при които трябва да бъдат изпълнени изискванията на монографията на Европейската фармакопея. Местообитанието и здравословното състояние трябва да се следят и за други категории животни (напр. стада или стада с добър здравословен статус).
22. При продуктите, произвеждани от трансгенни животни, създаването на тези животни трябва да се проследява до животните, използвани като източник.
23. Необходимо е да се вземе под внимание Директива 2010/63/ЕС относно защитата на животните, използвани за научни цели¹⁶. Помещенията, в които живеят животните, използвани за производство и контрол на биологично

¹⁶ Директива 2010/63/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 22.09.2010 г. относно защитата на животните, използвани за научни цели, OJ L 276, 10.10.2010 г., стр. 33

активни вещества и лекарствени продукти, трябва да бъдат отделени от зоните на производство и контрол.

24. Необходимо е да се определят, следят и документират ключови критерии за различните животински видове. Те могат да включват възраст, тегло и здравословно състояние на животните.
25. Животните, биологичните агенти и извършваните тестове трябва да се въвеждат в система за идентификация с цел предотвратяване на рисковете от объркване и овладяване на всички идентифицирани опасности.

Документация

26. Изходните материали и суровините може да се нуждаят от допълнително документиране на източника, произхода, веригата на разпространение, производствения метод и прилаганите мерки за контрол, за да се гарантира подходящо ниво на контрол, включително на микробиологичното им качество.
27. За някои видове продукти може да е необходимо определяне на материалите, които съставляват една партида, и по-специално когато става дума за клетки. При случаи с автоложни материали и напасване на донори, произведеният продукт се разглежда като партида.
28. Когато се използват донори на човешки клетки и тъкани, се изисква възможност за пълно проследяване – от изходните материали и суровини, включително всички вещества, които влизат в контакт с клетките и тъканите, до потвърждаване на получаването на продуктите на мястото на употреба, като едновременно с това се осигурява защита на личния живот на лицата и поверителността на здравната информация. Записите за проследяван се съхраняват в продължение на 30 години след изтичане на срока на годност на лекарствения продукт. Особено внимание трябва да се обърне при осигуряване на проследяването на лекарствените продукти за специална употреба, като например клетки с напасване на донорите. Директива 2002/98/ЕО и Директива 2005/61/ЕО на Комисията от 30.09.2005 г. за прилагане на Директива 2002/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно изискванията за проследяване и съобщаване за сериозни нежелани реакции и събития¹⁷ се прилагат за кръвните съставки, когато те се използват като изходни вещества или суровини в процесите за производство на лекарствени продукти.

¹⁷ За клетките, получени от кръв, е допустимо и спазване на Директива 2002/98 относно даряването, доставката и диагностиката.

Производство

29. Предвид променливостта, присъща на редица биологично активни вещества и лекарствени продукти, стъпките за засилване на устойчивостта на процесите, с които се намалява тяхната променливост и се подобрява възможността за възпроизвеждане на различните етапи от жизнения цикъл на продукта, като проектиране на процесите, трябва да бъдат преразглеждани по време на прегледите за качеството на продуктите.
30. Тъй като условията на култивиране, средата и реагентите са предназначени за стимулиране на растежа на клетките или микробните организми, обикновено в чисто състояние, особено внимание трябва да се обърне на стратегията за контрол, за да се гарантира, че са налице сериозни мерки за предотвратяване или свеждане до минимум на появата на нежелано бионатоварване и свързаните с него метаболити и ендотоксини. При лекарствените продукти, произведени от клетки и тъкани, когато производствените партии често са малки, рискът от кръстосано замърсяване между клетъчните препарати от различни донори с различен здравен статус трябва да се контролира чрез предварително установени процедури и изисквания.

Изходни материали и суровини

31. Необходимо е ясно определяне на източника, произхода и пригодността на биологичните изходни вещества и суровини (напр. криопротектанти, захранващи клетки, реактиви, културални среди, буфери, серуми, ензими, цитокини, растежни фактори). Когато съответните тестове отнемат дълго време, може да се допусне обработване на изходните материали, преди получаване на резултатите от тестовете, но рискът от използване на евентуално непригоден материал и потенциалното му въздействие върху други партии трябва да бъде добре разбран и оценен съгласно принципите на УРК. В тези случаи освобождаването на готовия продукт зависи от получаването на задоволителни резултати от тестовете. Идентификацията на всички изходни материали трябва да отговаря на изискванията, съответстващи на производствения етап. За биологичните лекарствени продукти допълнителни насоки са поместени в Част I и Анекс 8, а за биологично активните вещества – в Част II.
32. Необходимо е да се извърши оценка на риска от замърсяване на изходните материали и суровините по време на тяхното преминаване по веригата на доставка, с особено внимание към ТСЕ. Материалите, които влизат в директен контакт с производственото оборудване или продукта (като средите, използвани

в експерименти за пълнене на среди и смазочни материали, които могат да влязат в контакт с продукта) също трябва да бъдат взети под внимание.

33. Като се има предвид, че рисковете от въвеждане на замърсяване и последиците за крайния продукт са еднакви, независимо от етапа на производство, прилагането на контролна стратегия за защита на продукта и приготвянето на разтвори, буфери и други добавки трябва да се извършва въз основа на принципите и указанията от съответните раздели на Анекс 1. Контролните мерки, необходими за определяне на качеството на изходните материали и суровини, както и за асептичните производствени процеси, придобиват още по-голямо значение, особено за продуктите, за които не е възможно извършването на окончателна стерилизация. Когато РУ или РКИ предвижда допустим вид и ниво на бионатоварване, например на етап активно вещество, стратегията за контрол трябва да бъде насочена към средствата, с които това се поддържа в рамките на определените граници.
34. Когато се изисква стерилизация на изходните материали и суровините, тя трябва да се извърши по възможност с топлинен процес. Ако е необходимо, могат да се използват и други подходящи методи за инактивиране на биологичните материали (напр. облъчване и филтриране).
35. Намаляването на бионатоварването, което се свързва с доставянето на живи тъкани и клетки, може да изисква използване на други мерки, като антибиотици в ранните етапи на производството. Това трябва да се избягва, но ако е неизбежно, употребата им трябва да бъде оправдана и те трябва да бъдат отстранени от производствения процес на етапа, определен в РУ или РКИ.
36. Даряването, доставянето и диагностиката на човешки тъкани и клетки, използвани като изходни вещества или суровини, трябва да отговаря на Директива 2004/23 /ЕО¹⁸. Необходимо е да се осигури възможност за проследяване на човешките тъкани и клетки, използвани като изходни материали за биологични лекарствени продукти от донора до партидата на готовия лекарствен продукт. Производителят и доставчикът на тъкани и клетки трябва да постигнат подходящи договорености във връзка с предаването на информация за здравословното състояние на донорите, която може да бъде узната след доставката на изходния материал и която може да окаже влияние върху качеството или безопасността на лекарствения продукт, произведен от него.

¹⁸ За клетките, получени от кръв, е допустимо и спазване на Директива 2002/98 относно даряването, доставката и диагностиката

(а) Доставянето, даряването и диагностиката им в ЕС се урежда от Директива 2004/23/ЕО и директивите на Комисията за прилагането ѝ. Съответните европейски обекти за снабдяване трябва да притежават одобрения от националния(те) компетентен(и) орган(и) по тази директива, които следва да бъдат проверени в процеса на управление на доставчиците на изходни материали.

(б) Когато споменатите човешки клетки или тъкани се внасят от трети страни, те трябва да отговарят на стандартите за качество и безопасност, определени за Общността и съответстващи на посочените в Директива 2004/23/ЕО. Изискванията за проследяване и съобщаване на сериозни нежелани реакции и сериозни нежелани събития са представени в Директива 2006/86/ЕО.

(в) Възможно е обработката на клетките и тъканите, използвани като изходни материали при производството на биологични лекарствени продукти, да се извършва в центрове за обработка на тъкани. Тези етапи от обработката, като например замразяване, попадат в приложното поле на Директива 2004/23/ЕО, в която се предвижда необходимост от наличие на отговорно лице (ОЛ).

(г) Тъканите и клетките се освобождават от ОЛ в центъра за обработка на тъкани преди да бъдат изпратени на производителя на лекарствения продукт, след което се прилагат стандартните контролни мерки за лекарствените продукти. Резултатите от тестовете за всички тъкани/ клетки, доставени от центъра за обработка на тъкани, трябва да бъдат предоставени на производителя на лекарствения продукт. Тази информация е необходима за вземане на подходящи решения за разделяне и съхранение на материалите. В случаите, при които производството трябва да бъде започнато преди получаване на резултатите от тестовете от тъканния център, тъканите и клетките могат да бъдат изпратени на производителя на лекарствения продукт, при условие че са налице контролни мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване с други тъкани и клетки, които вече са получили разрешение за освобождаване от ОЛ в тъканния център.

(д) Изискванията за транспортирането на човешки тъкани и клетки до производствения обект трябва да бъдат договорени в писмено споразумение между отговорните страни. Производствените обекти трябва да имат документирани доказателства за спазването на необходимите условия за съхранение и транспорт.

(е) Необходимо е да се гарантира възможност за непрекъснато проследяване от тъканните центрове до получателя(ите) и обратно, включително и за материалите, които влизат в контакт с клетките и тъканите.

(ж) Трябва да бъде сключено техническо споразумение между отговорните страни (напр. производители, тъканен център, спонсори, притежател на РУ), в което са определени задълженията на всяка от страните, включително ОЛ и квалифицираното лице.

38. Когато в производствения процес се използват човешки или животински клетки като хранващи клетки, трябва да се въведат подходящи контролни мерки за снабдяването, тестването, транспортирането и съхранението, включително мерки за проверка на спазването на стандартите за дарение, доставка и диагностика, еквивалентни на посочените в Директива 2004/23.

Система за посевен материал и клетъчни банки

39. За да се предотврати нежеланото изменение в свойствата, което може да произтече при неколнократни субкултури или многобройни поколения, производството на биологични лекарствени вещества и продукти, получени от микробни култури, клетъчни култури или размножаване в ембриони и животни, трябва да се основава на система от изходни и работни партии от посевни материали и/или клетъчни банки.

40. Броят на поколенията (двойки, пасажи) между посевния материал или клетъчна банка, активното биологично вещество и крайния продукт трябва да съответстват на спецификациите в РУ или РКИ.

41. Създаването на посевни материали и клетъчни банки, включително изходни и работни поколения, трябва да се извършва при подходящи обстоятелства, като част от управлението на жизнения цикъл на продукта. Това трябва да включва подходящо контролирана среда за защита на посевния материал, клетъчната банка и персонала, който ги обработва. По време на създаването на посевния материал и клетъчната банка, в същата зона или от същото лице не трябва да се обработват други живи или инфекциозни материали (напр. вируси, клетъчни линии или клетъчни щамове). За етапите, предхождащи създаването на изходни посевни материали или клетъчни банки, при които могат да се прилагат само принципите на ДПП, трябва да е налична документация за гарантиране на проследяването, включително за компонентите, използвани по време на разработването с потенциално въздействие върху безопасността на продуктите (напр. реактиви от биологичен произход) от първоначалното снабдяване и генетично развитие, ако е приложимо. За ваксините се прилагат изискванията на монография 2005;153 „Ваксини за хуманна употреба” от Европейската фармакопея.

42. След създаването на изходните и работните клетъчни банки и посевни материали, се прилагат процедури за карантина и освобождаване. Това включва адекватно охарактеризиране и тестване за замърсители. Тяхната непрекъсната пригодност за употреба трябва да бъде допълнително доказана от систематичността на характеристиките и качеството на следващите партии от продукта. Доказателства за стабилността и регенерацията на посевните материали и банките трябва да бъдат документирани и да се съхраняват по начин, позволяващ анализ на тенденциите.

43. Посевните материали и клетъчните банки трябва да се съхраняват и използват така, че да се минимизират рисковете от замърсяване (напр. съхранение в парната фаза на течен азот в запечатани контейнери) или от изменение. Контролните мерки за съхранение на различни посеви и/или клетки в същата зона или оборудване трябва да не допускат смесване и да вземат под внимание инфекциозния характер на материалите за предотвратяване на кръстосано замърсяване.

45. Съдовете за съхранение трябва да бъдат запечатани, ясно етикетирани и съхранявани при подходяща температура. Необходимо е да се води инвентар на запасите. Температурата на съхранение трябва да се отчита непрекъснато, а ако се използва течен азот, неговите нива трябва да се следят през цялото време. Отклоненията от определените граници и предприетите коригиращи и превантивни мерки трябва да бъдат документирани.

46. Желателно е запасите да се разделят на части и да се съхраняват на различни места, за да се сведе до минимум рискът от пълна загуба. Контролът на тези места трябва да гарантира спазване на изискванията, посочени в предходните точки.

47. Условието за съхранение и обработка на запасите трябва да подлежат на същите процедури и параметри. След като контейнерите бъдат извадени от системата за управление на посевните материали / клетъчните банки, контейнерите не трябва да се връщат на склад.

Работни принципи

48. Управлението на промените трябва периодично да отчита влиянието, включително кумулативните влияния на промените (напр. върху процеса) върху качеството, безопасността и ефективността на крайния продукт.

49. Критичните работни параметри (на процеса) или останалите входни параметри, които влияят върху качеството на продукта, трябва да бъдат идентифицирани, валидирани, документирани и да отговарят на изискванията.

50. Стратегията за контрол при въвеждането на изделия и материали в производствените зони трябва да се основава на принципите на УРК. При асептични процеси е за предпочитане топлоустойчивите изделия и материали, въведени в чиста зона или в чиста/затворена зона, да минават през автоклав с два края или пещ. Теплоустойчивите изделия и материали трябва да минават през въздушна камера с блокиране на вратите, където се подлагат на ефективни процедури за дезинфекция на повърхностите. Стерилизирането на изделията и материалите на друго място е допустимо, при условие че са налице множество опаковки, съответстващи на броя на етапите на навлизане в чистите зони, и че преминават през въздушна камера с подходяща дезинфекция на повърхностите.

51. Необходимо е да се докаже, че благоприятстващите растежа свойства на хранителните среди са подходящи за предназначението им. Ако е възможно, средите трябва да се стерилизират на място. Когато е възможно, трябва да се използват вградени стерилизиращи филтри за рутинно добавяне на газове, среди, киселини, основи, противопенещи агенти и т.н. към ферментаторите.

52. Добавянето на материали или култури към ферментаторите и другите съдове, както и вземането на проби, трябва да се извършва при внимателно контролирани условия, за да не се допусне замърсяване. Необходимо е да се действа внимателно, за да се гарантира, че съдовете са правилно свързани, при добавяне или вземане на проби.

53. Може да се наложи непрекъснато следене на някои производствени процеси (напр. ферментацията), като данните от това следва да се включват в документацията на партидата. Когато се използва непрекъснато култивиране, специално внимание трябва да се обърне на изискванията за контрола на качеството, валидни за този производствен метод.

54. Центрофугирането и смесването на продуктите може да доведе до образуване на аерозоли, поради което тези дейности трябва да се извършват в затворена среда, за да се предотврати кръстосано замърсяване.

55. При инцидентно освобождаване, особено на живи организми, трябва да се вземат незабавни мерки за безопасно овладяване на ситуацията. Трябва да са налице и адекватни мерки за обеззаразяване за всеки организъм или група от сродни организми. Когато участват различни щамове от единични бактериални видове или много вируси, които са подобни един на друг, процесът на обеззаразяване може да бъде валидиран с един представителен щам, освен ако няма причина да се смята, че те могат да се различават значително в устойчивостта си към агента.

56. Ако са налице очевидни признаци за замърсяване, като освобождаване или наличие на аерозоли, или ако е замесен потенциално опасен организъм, производствените и контролните материали, включително документацията, трябва да се дезинфектират адекватно или информацията да бъде прехвърлена на друг носител.

57. В случаите, при които по време на производството е необходимо извършване на инактивиране на вирус или елиминационен процес, е необходимо да се предприемат мерки за избягване на риска от повторно замърсяване на вече обработените продукти от необработените.

58. За продуктите, които са инактивирани чрез добавяне на реактив (напр. микроорганизми в процеса на производство на ваксини), процесът трябва да осигури пълно инактивиране на живите организми. Освен на цялостното смесване на културата и инактивиращия агент, трябва да се обърне внимание и на всички повърхности, контактуващи с продукта, изложен на живата култура и ако е необходимо, да се извърши прехвърляне към втори съд.

59. За хроматографията се използва голямо разнообразие от различни видове оборудване. Необходимо е да се разработи стратегия съгласно принципите на УРК за контрол на матриците, корпусите и свързаното с тях оборудване, когато се използват в кампанийно производство и в среда с различни продукти. Повторното използване на една и съща матрица на различни етапи от обработката не се препоръчва. Необходимо е определяне на критерии за приемане, работни условия, методи за регенерация, продължителност на живота и методи на дезинфекция и стерилизация на колоните.

60. При използване на радиационно оборудване и материали, трябва да се следват допълнителните указания, представени в Анекс 12 към EudraLex, Том 4.

61. Необходима е система за гарантиране на целостта и херметичността на контейнерите след пълнене, когато крайните или междинните продукти представляват особен риск, както и наличие на процедури за справяне с евентуални течове или разливи. За операциите за пълнене и опаковане трябва да се разработят процедури за поддържане на продукта в рамките на определени граници, напр. времеви и/или температурни.

62. Дейностите, при които се борави с флакони, съдържащи живи биологични агенти, трябва да се извършват по такъв начин, че да се предотврати замърсяването на други продукти или изпускането на живите агенти в работната или външната среда. Жизнеспособността на тези организми и биологичната им класификация трябва да се вземе предвид при дейностите за управление на тези рискове.

63. Необходимо е да се действа с особено внимание при изготвянето, отпечатването, съхранението и поставянето на етикетите, включително всички текстове за съдържанието на продуктите, предназначени за пациенти, поставени върху вътрешната и външната опаковка.

При автоложни продукти, единният пациентски идентификационен номер и думите „само за автоложна употреба” трябва да бъдат посочени върху външната опаковка, а ако няма външна опаковка, трябва да бъдат поставени върху вътрешната.

64. Необходимо е да се провери дали етикетите могат да бъдат съхранявани при свръх ниски температури, когато се налага използването им за продукти, съхранявани при такива условия.

65. Когато информацията за здравословното състояние на донора (човешки или животински) бъде узната след доставянето и има отражение върху качеството на продукта, тя трябва да бъде взета предвид при процедурите по отзоваване.

Контрол на качеството

66. Контролните мерки, прилагани по време на процесите, имат по-голямо значение за осигуряване на постоянно качество на биологично активните вещества и лекарствени продукти, отколкото на конвенционалните продукти. Проверките по време на процесите трябва да се извършват на подходящи етапи от производството, с цел контролиране на условията, които са важни за качеството на готовия продукт.

67. Когато междинните продукти могат да се съхраняват за продължителни периоди от време (дни, седмици или за по-дълго), трябва да се обмисли включването на партидите с готови продукти, изработени от материали, съхранявани за максимален период по време на процесите в текущата програма за стабилност.

68. Някои видове клетки (като напр. автоложни клетки) може да са налични в ограничени количества и ако в РУ е позволено, може да се разработи и документираща модифицирана стратегия за тестване и запазване на проби.

69. За клетъчните продукти трябва да се проведат тестове за стерилност с култури от клетки и клетъчни банки без антибиотици, за да се осигурят доказателства за липса на бактериално и гъбично замърсяване и за да се осигури възможност за засичане на претенциозни организми, ако е подходящо.

70. За биологичните лекарствени продукти с кратък срок на годност (т.е. 14 дни или по-малко, за целите на настоящия анекс), които се нуждаят от сертифициране на партидата

преди провеждане на всички тестове за контрол на качеството на крайния продукт (напр. тестове за стерилност) трябва да се въведе подходяща стратегия за контрол. Контролните мерки трябва да са основани на отлично разбиране за ефективността на продуктите и процесите и да вземат предвид контрола и характеристиките на изходните материали и суровините. Точното и подробно описание на цялостната процедура за освобождаване, включително отговорностите на различните служители, участващи в оценката на производствените и аналитичните данни, е от съществено значение. Необходима е непрекъсната оценка на ефективността на системата за осигуряване на качеството, включително документация, съхранявана по начин, който позволява анализ на тенденциите.

Когато не са налице тестове за крайния продукт, поради краткия му срок на годност, трябва да бъдат обмислени алтернативни методи за получаване на еквивалентни данни, позволяващи първоначално сертифициране на партидите (напр. бързи микробиологични методи). Процедурата за сертифициране и освобождаване на партиди може да се извърши на два или повече етапа -:

а) Оценка на документацията за обработка на партидите от специално определено лице (лица), резултати от следене на околната среда (ако се извършва такова следене), които трябва да обхващат и производствените условия, всички отклонения от нормалните процедури и наличните аналитични резултати за преглед при подготовката за първоначалното сертифициране от квалифицираното лице.

б) Оценка на окончателните аналитични тестове и на друга информация на разположение за окончателната сертификация от Квалифицираното лице. Необходимо е въвеждането на процедура, описваща мерките, които трябва да бъдат предприети (включително връзки с клиничния персонал), когато бъдат получени резултати, неотговарящи на изискванията. Всички такива събития трябва да се разследват подробно, а предприетите коригиращи и превантивни действия да се документират, за да не се допусне повторно възникване на подобен проблем.

ЧАСТ „Б”. СПЕЦИФИЧНИ НАСОКИ ЗА ОПРЕДЕЛЕНИ ВИДОВЕ ПРОДУКТИ

Б1. ПРОДУКТИ ОТ ЖИВОТИНСКИ ПРОИЗХОД¹⁹

Настоящите насоки се отнасят за материали от животински произход, включително материали от обекти като кланици. Тъй като веригите за доставка могат да бъдат дълги и сложни, трябва да се прилагат контролни мерки, основаващи се на принципите на

¹⁹ Вж. и изискванията от монография 0333 от Европейската фармакопея

УРК. Вж. и изискванията от монографиите на Европейската фармакопея, включително необходимостта от специфични тестове на някои етапи. Изисква се наличието на документация, която дава възможност за проследяване на веригата за доставки²⁰ и за определяне на ролите на участниците във веригата на доставки, с включване на достатъчно подробна и актуална карта на процеса.

1. Необходимо е наличието на програми за следене на болестите по животните, които могат да окажат влияние върху здравето на хората. Организациите трябва да вземат под внимание докладите от надеждни източници за разпространение на заболяванията в национален мащаб при съставянето на оценката на риска и факторите за смекчаване. Тези организации включват Световната организация за здравето на животните (ОИЕ, Office International des Epizooties²¹). Към всичко това трябва да се добави информацията относно програмата за следене и контрол на здравето на национално и местно ниво, като последното включва източниците (напр. фермата или угоителния комплекс), от които са взети животните и контролните мерки, приложени по време на транспортирането им до кланиците.
2. Когато животински тъкани се взимат от кланици, за тях трябва да бъде доказано, че работят по стандарти, еквивалентни на тези, използвани в ЕС. Трябва да се вземат под внимание докладите от различни организации, като Хранителната и ветеринарна служба²², които проверяват спазването на изискванията за безопасност и качество на храните, и здравното ветеринарно и фитосанитарно законодателство в рамките на ЕС и в трети страни, изнасящи за ЕС.
3. Контролните мерки за изходните материали или суровини в кланиците трябва да включват подходящи елементи от системата за управление на качеството, за да се осигури задоволително ниво на обучение на операторите, възможност за проследяване на материалите, и контрол и последователност на качеството им. Тези мерки могат да бъдат взети от източници извън европейската ДПП, но за тях следва да се покаже, че осигуряват еквивалентни нива на контрол.
4. Необходимо е да се въведат мерки за контрол на изходните материали и суровините, които не допускат намеса, която може да повлияе на качеството на материалите, или които осигуряват поне доказателства за такива дейности при хода им напред през производствените процеси и веригата за доставки. Това включва движението на материали между местата на първоначално събиране, частично и крайно пречистване, местата за съхранение, центрове, консолидатори

²⁰ Вж. Глава 5 в EudraLex, Том 4

²¹ http://www.oie/int/eng/en_index.htm

²² http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

и брокери. Подробностите за тези договорености следва да бъдат записани в рамките на системата за проследяване, включително всички регистрирани, разследвани и предприети действия.

5. Необходимо е да се провеждат редовни проверки на доставчиците на изходните материали и суровините, с които да се провери дали спазват контролните мерки за материалите на различните етапи от производството. Проблемите трябва да се разследват в подходяща за тях дълбочина, отговаряща на сериозността на проблема, с водене на подробна документация. Необходимо е и наличие на системи, с които се гарантира предприемането на ефективни коригиращи и превантивни мерки.

Б2. АЛЕРГЕННИ ПРОДУКТИ

Материалите може да се произвеждат чрез извличане от естествени източници или с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

1. Изходните материали трябва да се описват достатъчно подробно, за да се гарантира последователност при доставката, напр. общо и научно наименование, произход, същност, граници на замърсителите, метод на събиране. Тези, които се получава от животни, трябва да идват само от здрави източници. Необходимо е въвеждане на подходящи контролни мерки за биологична безопасност за колонии (като акари, животни), използвани при екстракцията на алергените. Алергените трябва да се съхраняват при определени условия, за да се сведе до минимум влошаването на качеството им.
2. Етапите от производствения процес, включително предварителна обработка, екстракция, филтриране, диализа, концентрация или сушене чрез замразяване трябва да се описват подробно и да се валидират.
3. Необходимо е да бъдат описани процесите на модификация за производство на модифицирани алергенни екстракти (напр. алергоиди, конюгати). Необходимо е идентифициране и контролиране на междинните продукти в производствения процес.
4. Смесите на алергенните екстракти трябва да се приготвят от индивидуални екстракти от единични изходни материали. Всеки индивидуален екстракт трябва да бъде считан за отделно активно вещество.

Б3. ИМУНОЛОГИЧНИ СЕРУМИ ОТ ЖИВОТИНСКИ ПРОИЗХОД

1. Особено внимателно трябва да се действа при контрола на антигени от биологичен произход, за да се гарантира тяхното качество, последователност и липсата на случайни агенти. Приготвянето на материалите, използвани за имунизирани на животните източници (напр. антигени, носители на хаптен, адюванти, стабилизиращи агенти) и съхраняването на тези материали непосредствено преди имунизацията трябва да отговаря на документираните процедури.
2. Графиците за имунизация, взимане на кръв за диагностика и за използване трябва да отговарят на процедурите, одобрени в РКИ или РУ.
3. Производствените условия за приготвяне на субфрагменти на антитела (напр. Fab или F(ab')₂) и допълнителните модификации трябва да отговарят на валидираните и одобрени параметри. Когато тези ензими са съставени от няколко компонента, е необходимо да се потвърди систематичността им.

Б4. ВАКСИНИ

1. При използване на яйца, е необходимо да се гарантира здравословното състояние на всички ята, използвани като източници за производството на яйца (дори и тези с доказана липса на определени патогени и напълно здрави ята).
2. Целостта на контейнерите, използвани при съхраняването на междинните продукти и периодите на съхранение трябва да бъдат валидирани.
3. Съдовете, съдържащи инактивирани продукти, не бива да се отварят или използват за вземане на проби в зони, в които има живи биологични агенти.
4. Последователността на добавянето на активни съставки, адюванти и помощни вещества по време на формулирането на междинните или крайните продукти, трябва да отговаря на спецификациите.
5. Когато в производството или тестването се използват организми в по-високо ниво на биологична безопасност (напр. пандемични щамове за ваксини), е необходимо да се приложат подходящи мерки за ограничаване на разпространението им. Тези мерки трябва да бъдат одобрени от съответните национални органи, а документацията за одобрението трябва да е на разположение за проверка.

Б5. РЕКОМБИНАНТНИ ПРОДУКТИ

1. Състоянието на процесите по време на клетъчния растеж, протеиновата експресия и пречистването трябва да бъде поддържано в рамките на валидирани параметри, за да се гарантира постоянно качество на продукта с примеси в определени граници, които процесът е в състояние да редуцира до приемливи нива. Видовете клетки, използвани в производството, може да налагат предприемането на завишени мерки за гарантиране на отсъствие на вируси. При производствени процеси, при които се извършва многократно събиране, периодът на непрекъснатото култивиране трябва да е в определени граници.
2. Процесите на пречистване за отстраняване на нежеланите протеини, нуклеинови киселини, въглехидрати, вируси и други примеси на гостоприемните клетки трябва да попадат в установените и валидирани граници.

Б6. ПРОДУКТИ ОТ МОНОКЛОНАЛНИ АНТИТЕЛА

1. Моноклоналните антитела могат да бъдат произведени от миши хибридоми, човешки хибридоми или чрез рекомбинантна ДНК технология. Необходимо е наличие на контролни мерки, отговарящи на видовете клетки, използвани като източници (включително клетки за хранване, ако се използват такива) и на материалите, използвани за създаване на хибридом / клетъчна линия, за да се гарантира безопасността и качеството на продукта. Трябва да се провери дали те са в рамките на одобрените граници. Особено внимание трябва да се обърне на отсъствието на вируси. Следва да се отбележи, че е допустимо използването на данни от други продукти, създадени чрез същата платформа за технологична обработка, за демонстриране на годността им.
2. Критериите, които се преглеждат в края на производствения цикъл и при преждевременно прекратяване на производствените цикли, трябва да се проверят, за да се гарантира, че са в одобрените граници.
3. Производствените условия за приготвяне на субфрагменти на антитела (напр. Fab, F(ab')₂, scFv) и всички допълнителни модификации (напр. радио обозначаване, конюгация, химично свързване) трябва да отговарят на валидираните параметри.

В7. ТРАНСГЕННИ ПРОДУКТИ ОТ ЖИВОТИНСКИ ПРОИЗХОД

За систематичността на изходните материали от трансгенен източник има по-голяма вероятност да се окажат проблематични, отколкото се очаква обичайно за

нетрансгенните биотехнологични източници. Ето защо съществуват повишени изисквания за доказване на систематичността на всяка партида от продукта във всяко едно отношение.

1. При производството на биологични лекарствени продукти, които могат да бъдат експресирани в телесни течности (напр. мляко) за събиране и пречистване, могат да се използват различни видове. Животните трябва да бъдат ясно и единно идентифицирани; необходимо е въвеждане на резервни мерки в случай на загуба на първичния маркер.
2. Условието на съхранение и грижа за животните трябва да бъдат определени по такъв начин, че да свеждат до минимум излагането на животните на действието на патогенни и зооотични агенти. Необходимо е да бъдат установени подходящи мерки за защита на външната среда. Трябва да се създаде програма за следене на здравословното състояние и да се документират всички резултати, да се разследва всеки инцидент и да се определя въздействието му върху продължаването на използването на животното и върху предишни партиди от продукта. Трябва да се действа внимателно, за да се гарантира, че никой от терапевтичните продукти, използвани за лечение на животните, не замърсява продукта.
3. Генеалогията на животните – от първоизточниците до тези, използвани в производството – трябва да бъде надлежно документирана. Тъй като трансгенната линия започва от единен животински генетичен първоизточник, материалите от различни трансгенни линии не трябва да се смесват.
4. Условието, при които се добива продуктът, трябва да отговарят на условията от РУ и РКИ. Графикът и условията на добиването му, в резултат от които животните могат да бъдат отстранени от производствените процеси, следва да се извършват съобразно одобрените процедури и граници.

Б8. ТРАНСГЕННИ РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ

Качеството на изходните материали от трансгенни източници може да бъде свързано с повече проблеми, отколкото обичайно се очаква за нетрансгенните биотехнологични източници. Ето защо изискванията за постоянство в качеството на всяка процедура от продукта за завишени в тези случаи.

1. Възможно е да се наложи въвеждането на допълнителни мерки, освен посочените в Част „А”, за да се предотврати замърсяването на изходните и работните трансгенни банки с външни растителни материали и случайни агенти.

Необходимо е проследяване на стабилността на гена в посочените номера за поколенията.

2. Растенията трябва да бъдат ясно идентифицирани с единни номера, а ключовите им характеристики, включително здравословното състояние на цялата реколта, трябва да се проверява на определени интервали от време до периода на култивиране, за да се гарантира последователност на добива от една реколта до друга.
3. Необходимо е да се определят мерки за сигурност за защита на растенията, когато е възможно, така че да се сведе до минимум излагането им на замърсяване с микробиологични агенти и кръстосаното замърсяване с несвързани с тях растения. Трябва да се предприемат мерки за предотвратяване на замърсяването на продукта с материали като пестициди и торове. Необходимо е да бъде създадена програма за следене и документиране на всички резултати, като всеки инцидент следва да бъде разследван, а въздействието му върху използването на културата в производствената програма да бъде оценено.
4. Трябва да се определят условията, при които растенията могат да бъдат отстранени от производството. За материалите, които могат да попречат на процеса на пречистване (напр. протеини на гостоприемници), трябва да се определят границите на приемане. Необходимо е да се гарантира, че резултатите са в рамките на одобрените граници.
5. Необходимо е да се документират условията на околната среда (температура, дъжд), които могат да повлияят на качеството и добива на рекомбинантния протеин от момента на засаждане, през отглеждането до събирането на реколтата, както и междинното съхранение на вече събраните материали. При изготвянето на тези критерии трябва да бъдат взети под внимание принципите от документи като „Насоки за добра селскостопанска практика и практика на събиране на изходни материали от растителен произход”²³ на Комисията по билкови медицински продукти.

ГЛОСАР КЪМ АНЕКС 2

Включени са само термините, използвани в Анекс 2, които се нуждаят от допълнително разяснение. Дефинициите, които вече са дадени в законодателството или в други

²³ Документ с референтен номер ЕМЕА/НМРС/246816/2005

източници, са включени с препратка. В допълнение към настоящия глосар, се прилага и глосарът за ДПП в EudraLex, Том 4²⁴, освен ако не е предвидено друго.

Активно вещество. Вж. Чл. 1(3а) от Директива 2001/83/ЕО.

Адювант. Химично или биологично вещество, което засилва имунния отговор към даден антиген.

Алергоиди. Алергени, които са химично модифицирани с цел намаляване на реактивността на IgE.

Антигени. Вещества (напр. токсини, чужди протеини, бактерии, тъканни клетки), способни да провокират специфични имунни реакции.

Антитела. Протеини, произвеждани от В-лимфоцитите с цел свързване със специфични антигени. Антителата могат да бъдат разделени на два основни вида на базата на ключовите разлики между начините, по които се произвеждат:

Моноклонални антитела (MAb) – хомогенна популация на антитела, получени от единичен клонинг на лимфоцити или от рекомбинантна технология, свързващи се с единичен епитоп.

Поликлонални антитела – получени от различни видове лимфоцити, произведени в човешкото тяло или от животно като реакция към епитопи на повечето „несамостоятелни“ молекули.

Зона. Определени стаи / помещения в сграда, в които се произвежда един продукт или няколко продукта, за които се използва общо звено за обработка на въздуха.

Бионатоварване. Нивото и вида (т.е. оспорим или не) на микроорганизмите, налични в суровините, средите, биологичните вещества, междинните и крайните продукти. Приема се за замърсяване, когато нивото и/или видът надхвърлят спецификациите.

Биологичен лекарствен продукт, Вж. третия абзац от т. 3.2.1.1.б. на Част I от Анекс I към Директива 2001/83/ЕО.

Ниво на биологична безопасност (НББ). Условието за ограничаване на разпространението на продукта, които е необходимо да бъдат спазвани, за да се гарантира безопасната работа с организмите с различна степен на риск – от НББ 1 (най-

²⁴ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf

ниско ниво на риск, за което няма голяма вероятност да причини заболявания у хората) до BSL4 (най-високо ниво на риск, което може да причини тежки заболявания и за което съществува вероятност да се разпространи, без наличие на ефективна профилактика и лечение).

Производство на кампаниен принцип. Производството на серия партии от един и същи продукт една след друга за определен период от време, със стриктно спазване на одобрените контролни мерки преди преминаване към друг продукт. Продуктите не се използват едновременно, но използват едно и също оборудване.

Клетъчна банка – комплект от подходящи контейнери, чието съдържание е с еднакъв състав и се съхранява при определени условия. Всеки контейнер представлява аликвотна част от еднородна група клетки.

Клетъчен запас – изходни клетки, увеличени до даден брой клетки, които се разделят и използват като изходен материал при производството на ограничен брой партии от лекарствен продукт, получен от клетки.

Затворена система. Когато лекарственото вещество или продукт не са изложени на условията на околната среда в помещението по време на производството.

Употреба с ограничаване на разпространението: Вж. чл. 2(в) на Директива 2009/41/ЕО за всички генетично модифицирани организми.

Умишлено освобождаване. Вж. чл. 2(3) от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12.03.2001 г. за умишленото освобождаване в околната среда на генетично модифицирани организми, отменяща Директива 90/220/ЕИО.34 на Съвета.

Помощни вещества. Вж. чл. 1(3б) на Директива 2001/83/ЕО.

Екс виво. Когато процедурите, свързани с определени тъкани и клетки, се извършват извън живия организъм, след което биват върнати в него.

Захранващи клетки. Клетки, използвани при съвместно култивиране, с цел поддържане на плурипотентни стволови клетки. За човешките ембрионални стволови клетки, обичайните захранващи клетки включват миши ембрионални фибробласти (МЕФ) или човешки ембрионални фибробласти, които са обработени, за да не се делят.

Ген. Последователност от ДНК, която кодира един (или повече) протеини.

Генетично модифициран организъм (ГМО). Вж. чл. 2(2) на Директива 2001/18/ЕО.

Хаптен. Молекула с ниско молекулярно тегло, която сама по себе си не е антигенна, освен ако не се слее с молекула носител.

Хибридом. Безсмъртна клетъчна линия, която секретира желаните (моноклонални) антитела и обикновено се получава при сливане на В-лимфоцити с туморни клетки.

Междинен продукт – вж. дефинициите в Глосара за ДПП и в Част II.

Ин виво. Процедури, извършвани в живи организми.

Ретроспективни процедури: документирани процедури, които се използват за проследяване на биологичните лекарствени вещества и продукти, които може да са били повлияни неблагоприятно от използването на животински или човешки материали, които не покриват изискванията на тестовете за освобождаване, поради наличието на замърсители или за които са налични условия за притеснение, свързани с източника на животинските или човешките материали.

Исходна клетъчна банка (ИКБ) – Аликвотна част от еднородна група от клетки, които са приготвени от селектиран клетъчен клон при определени условия, а след това разделени в различни контейнери и съхранявани при определени условия. ИКБ се използва за получаване на всички работни клетъчни банки. **Основен вирусен посевен материал (ОВПМ)** – както е описано по-горе, но във връзка с вируси; **исходна трансгенна банка** – както е описано по-горе, но по отношение на трансгенните растения и животни.

Моносепис (аксеник). Единичен организъм в култура, която не е замърсена с други

Многопродуктов обект. Обект, в който се произвеждат едновременно или на кампаниен принцип различни биологични лекарствени вещества и продукти, където оборудването се използва за отделни вещества и продукти или общо за всички.

Плазмид. Плазмидът е част от ДНК, който обикновено се намира в бактериалната клетка под формата на кръгъл елемент, отделен от клетъчната хромозома; той може да бъде модифициран чрез молекулярни биологични техники, пречистен от бактериалната клетка и използван за прехвърляне на ДНК-то му към друга клетка.

Суровини. Вж. абзац 4 от т. 3.2.1.1.б в Част I на Анекс 1 към Директива 2001/83/ЕО.

Отговорно лице (ОЛ). Лице, определено в съответствие с чл. 17 от Директива 2004/23/ЕО.

Скеле – опорно средство или матрица за доставка, които осигуряват структура или улесняват миграцията, свързването и транспортирането на клетки и/или биоактивни молекули.

Соматични клетки. Клетки, различни от репродуктивните клетки (зародишна линия), които изграждат човешкия или животинския организъм. Тези клетки може да са автоложни (от пациента), алогенни (от друг човек) или ксеногенни (от животни) соматични живи клетки, които са манипулирани или променени *екс виво*, за да бъдат приложени при хора с цел лечение, диагностика или профилактика.

Без наличие на определени патогени – Животински материали (напр. пилета, зародиши или клетъчни култури), използвани при производството или контрола на качеството на биологични лекарствени продукти, получени от групи животни (напр. ята или стада), за които се знае, че не съдържат определени патогени. Тези ята и стада се определят като животни, които съществуват в обща среда и за които се грижат хора без контакт с групи, за които не е определено, че отсъстват съответните патогени.

Исходни материали. Вж. първия и втория абзац на т. 3.2.1.1.б на Част I от Анекс 1 към Директива 2001/83/ЕО.

Трансгенни: организми, които съдържат чужд ген в нормалния си генетичен компонент за експресия на биологични фармацевтични материали.

Работна клетъчна банка (РКБ) – хомогенна група от микроорганизми или клетки, разпределени равномерно в определен брой контейнери, получени от ИКБ, съхранявани по такъв начин, че да се гарантира стабилността им и употребата им в производството. **Работен вирусен посевен материал (РВПМ)** – както е описано по-горе, но във връзка с вируси; **работна трансгенна банка** – както е описано по-горе, но по отношение на трансгенни растения и животни.

Зооноза: Заболявания по животните, които могат да бъдат предадени на хората

*Подписаната Мария Георгиева Енева удостоверявам верността на извършения от мен превод от английски език на български език на приложения документ: Анекс 2. Преводът се състои от 33 (тридесет и три) страници.
Преводач: Мария Георгиева Енева*