

Aneks 2

PROIZVODNJA BIOLOŠKIH AKTIVNIH SUPSTANCI I LJEKOVA ZA HUMANU UPOTREBU

Područje primjene

Metode koje se koriste u proizvodnji bioloških aktivnih supstanci i bioloških lijekova za humanu upotrebu (u daljem tekstu: biološke aktivne supstance i lijekovi) su kritičan faktor za pripremu odgovarajuće regulatorne kontrole. Biološke aktivne supstance i lijekovi najvećim dijelom mogu da se definišu na osnovu postupaka njihove proizvodnje. Ovaj aneks daje smjernice za sve aktivne supstance i lijekove koji se definišu kao biološki, osim lijekova za naprednu terapiju (*Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP*), kako su definisani u član 1 stav 1 Uredbe (EC) br. 1394/2007¹. ATMP nijesu obuhvaćeni ovom smjernicom. Proizvođači ATMP se pozivaju na Smjernice o dobroj proizvođačkoj praksi specifične za lijekove za naprednu terapiju iz člana 5 navedene Uredbe.

Ovaj aneks je podijeljen u dva dijela:

- a) dio A sadrži dodatne smjernice za proizvodnju bioloških aktivnih supstanci i lijekova, od kontrole serije sjemena i banke ćelija do finalizacije i ispitivanja;
- b) dio B sadrži dalje smjernice za određene tipove bioloških aktivnih supstanci i lijekova.

Zajedno sa još nekoliko aneksa smjernica GMP, ovaj aneks daje smjernice koje dopunjavaju Dio I i Dio II te smjernica prakse. U okviru ovog aneksa postoje dva aspekta:

- a) faza proizvodnje - za biološke aktivne supstance do faze neposredno prije njihove sterilizacije primarno se primjenjuje Dio II. Smjernice za dalje faze u proizvodnji bioloških lijekova date u Dijelu I;
- b) vrsta proizvoda - ovaj aneks daje smjernice za čitav niz lijekova koji su definisani kao biološki, osim ATMP.

Ova dva aspekta su prikazana u tabeli 1, ali treba napomenuti da je ova tabela samo ilustrativna i da ne prikazuje precizan obim ovog aneksa. Takođe, treba uzeti u obzir da se, u skladu sa odgovarajućom tabelom u Dijelu II, nivo zahtjeva GMP povećava od ranih ka kasnijim fazama proizvodnje bioloških aktivnih supstanci, ali se uvek treba pridržavati principa GMP. Uključivanje nekih ranih faza proizvodnje u okvire ovog aneksa ne znači da će te faze da budu predmet rutinske inspekcije nadležnih organa.

Antibiotici nijesu definisani kao biološki lijekovi, međutim, kada se primjenjuju biološke faze proizvodnje mogu da se koriste smjernice ovog aneksa.

Smjernice za lijekove dobijene iz frakcionisane krvi ili plazme humanog porijekla date su u Aneksu 14, a za netransgene biljne lijekove u Aneksu 7.

U nekim slučajevima se na polazne materijale primjenjuju drugi propisi:

¹ Uredba (EC) broj 1394 Evropskog parlamenta i Savjeta od 13 novembra 2007 o lijekovima za naprednu terapiju kojom se mijenja Direktiva 2001/83/EC i Uredba (EC) broj 726/2004, SL L 324, 10.12.2007, str.121

a) za tkiva i ćelije koje se koriste za industrijsku proizvodnju lijekova: primjenjuje se Direktiva 2004/23/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 31. marta 2004. godine za uspostavljanje standarda kvaliteta bezbjednosti za doniranje, nabavku, ispitivanja, proizvodnju, čuvanje, skladištenje i distribuciju humanog tkiva i ćelija², dok se Direktiva komisije 2006/17/EC od 8. februara 2006. godine kojom se implementira Direktiva 2004/23/EC Evropskog parlamenta i Savjeta u odnosu na određene tehničke zahtjeve za donaciju, nabavku i ispitivanje ćelija i tkiva humanog porijekla³, primjenjuje samo na doniranje, nabavku i ispitivanje. Takva tkiva i ćelije postaju biološki aktivne supstance mogu da pruže aktivne supstance za neki biološki lijek u okviru područja primjene ovog aneksa u kom momentu se primjenjuju GMP i drugi zakonski propisi;

b) kada se krv ili komponente krvi koriste kao polazni materijal za proizvodnju lijekova: Direktiva 2002/98/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 27. januara 2003. godine propisuje standarde kvaliteta i bezbjednosti za prikupljanje, ispitivanje, proizvodnju, skladištenje i distribuciju krvi i komponenta krvi humanog porijekla o izmjeni Direktive 2001/83/EC⁴ i direktive Komisije koje propisuju tehničke zahtjeve⁵ za selekciju davalaca i prikupljanje i ispitivanje krvi i komponenta krvi.

Na proizvodnju i kontrolu genetski modifikovanih organizama primjenjuju se nacionalni propisi. U skladu sa Direktivom 2009/41/EC Evropskog parlamenta i Savjeta od 6. maja 2009. godine o ograničenoj upotrebi genetski modifikovanih mikroorganizama⁶, odgovarajuća izolacija i druge zaštitne mjere uspostavljaju se i održavaju u objektima u kojima se rukuje genetski modifikovanim mikroorganizmima. Za uspostavljanje i održavanje odgovarajućeg nivoa biološke bezbjednosti primjenjuju se nacionalni propisi koji ne smiju da budu u suprotnosti sa zahtjevima GMP.

Tabela 1. Ilustrativni vodič proizvodnih aktivnosti u okviru područja primjene Aneksa 2.

Tip i porijeklo materijala	Primjeri proizvoda	Primjena aneksa na faze proizvodnje je prikazana sivom bojom			
1. životinjskog ili biljnog porijekla: ne-transgeni	heparini, insulin, enzimi, proteini, ekstrakti alergena, imunoserumi	sakupljanje biljaka, organa, životinjskih materijala ili fluida ⁷	sječenje, miješanje i/ili inicijalni proces	izolovanje i prečišćavanje	formulacija, punjenje
2. virus ili bakterija/ fermentacija/ ćelijska kultura	virusne ili bakterijske vakcine, enzimi, proteini	uspostavljanje i održavanje <i>MCB</i> ⁸ , <i>WCB</i> , <i>MVS</i> , <i>WSL</i>	ćelijska kultura i/ili fermentacija	inaktivacija ako je primjenljivo, izolacija i prečišćavanje	formulacija, punjenje

² SL L 102, 7.4.2004, str. 48.

³ SL L 38, 9.2.2006, str. 40.

⁴ SL L 33, 8.2.2003, str. 30.

⁵ Direktiva 2004/33/EC od 22. marta 2004. godine kojom se implementira Direktiva 2002/98/EC Evropskog parlamenta i Savjeta u pogledu određenih tehničkih zahtjeva za krv i krvne sastojke i Smjernice dobre prakse za ustanove za krv kako je navedeno u Direktivi 2016/1214 o izmjeni Direktive 2005/62/ EC.

⁶ SL L 125, 21.5.2009, str. 75.

⁷ Vidjeti odjeljak B1 u kojoj se mjeri primjenjuju GMP načela.

⁸ Vidjeti odjeljak o "Serijama sjemena i sistemu banaka ćelija " za obim u kom se primjenjuje GMP.

3. biotehnologija - fermentacija/ćelijska kultura	rekombinantni proizvodi, <i>MAB</i> , alergeni, vakcine	uspostavljanje i održavanje <i>MCB</i> i <i>WCB</i> , <i>MVS</i> , <i>WSL</i>	ćelijska kultura i/ili fermentacija	izolovanje, prečišćavanje i modifikacija	formulacija, punjenje
4. životinjskog porijekla: transgeni	rekombinantni proteini	glavna ili radna transgena banka	sakupljanje, sječenje, miješanje i/ili inicijalni proces	izolovanje, prečišćavanje i modifikacija	formulacija, punjenje
5. biljnog porijekla: transgeni	rekombinantni proteini, vakcine, alergeni	glavna ili radna transgena banka	gajenje, berba ⁹	inicijalna ekstrakcija, izolovanje, prečišćavanje i modifikacija	formulacija, punjenje
6. humanog porijekla	enzimi dobijeni iz urina, hormoni	sakupljanje fluida ¹⁰	miješanje i/ili inicijalni proces	izolovanje i prečišćavanje	formulacija, punjenje
7. humanog porijekla	proizvodi iz tkiva ćelija	doniranje, nabavka i ispitivanje polaznog tkiva/ćelija ¹¹	inicijalni proces, izolovanje i prečišćavanje	izolovanje ćelija, kultura, prečišćavanje, kombinacija sa nećelijskim komponentama	formulacija, kombinacija punjenje



Vidjeti Rječnik za objašnjenje skaraćenica.

Načelo

Proizvodnja bioloških aktivnih supstanci i lijekova obuhvata određena specifična razmatranja koja proizilaze iz prirode ovih proizvoda i procesa. Način na koji se biološki lijekovi proizvode, kontrolišu i primjenjuju, zahtijeva primjenu posebnih mjera predostrožnosti.

Za razliku od konvencionalnih lijekova koji se proizvode upotrebom hemijskih i fizičkih metoda kod kojih je moguć visok nivo dosljednosti, proizvodnja bioloških aktivnih supstanci i lijekova podrazumijeva upotrebu bioloških procesa i materijala, kao što su kultivacija ćelija ili ekstrakcija iz živih organizama. Ove biološke procese može da karakteriše svojevrsna promjenljivost, tako da opseg i priroda nusproizvoda variraju. Iz tog razloga su načela upravljanja rizikom kvaliteta (*Quality risk management, QRM*) od posebnog značaja za ovu klasu materijala i koriste se za razvoj kontrolne strategije u svim fazama proizvodnje, da bi se minimizirala varijabilnost i smanjila mogućnost kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

⁹ HMPC smjernice za dobru poljoprivrednu i sakupljačku praksu -EMEA/HMPC/246816/2005.

¹⁰ Primjenjuju se načela GMP, vidjeti tekst objašnjenja u "Području primjene".

¹¹ Ljudska tkiva i ćelije moraju da ispunjavaju uslove Direktive 2004/23/EC i direktiva za njeno sprovođenje u ovim fazama.

Pošto su materijali i uslovi procesa koji se koriste u procesima kultivacije dizajnirani tako da obezbjeđuju uslove za rast pojedinih ćelija i mikroorganizama, to obezbjeđuje priliku za rast stranih mikrobioloških kontaminanata. Dodatno, neki proizvodi imaju ograničenu sposobnost da izdrže širok spektar tehnika prečišćavanja naročito onih za inaktivaciju i uklanjanje slučajnih neželjenih viralnih kontaminanata. Dizajn procesa, opreme, prostora, komunalija, uslovi za pripremu i dodavanje pufera i reagenasa, uzorkovanje i obuka osoblja su ključni faktori za minimiziranje pojave takve kontaminacije.

Specifikacije proizvoda (kao što su u monografijama farmakopeje, dozvoli za stavljanje lijeka u promet (*Marketing Authorisation, MA*) ili odobrenju za kliničko ispitivanje lijeka (*Clinical Trial Authorisation, CTA*) određuju da li i u kojoj fazi supstance i materijali mogu da imaju definisani nivo biološkog opterećenja (*bioburden*) ili moraju da budu sterilni. Takođe, proizvodnja mora da bude u skladu sa drugim specifikacijama postavljenim u smjernicama MA ili CTA (npr. broj generacija (udvostručavanja, pasaža) između serije sjemena ili banke ćelija).

Za biološki materijal koji ne može da se steriliše (npr. filtracijom), mora da se obezbijedi aseptičan postupak proizvodnje kako bi se minimiziralo prenošenje kontaminanata. Kada postoje kontaminanti, treba koristiti smjernice Komiteta za lijekove za humanu upotrebu (*CHMP*) za validaciju specifičnih metoda proizvodnje, npr. uklanjanje ili inaktivacija virusa. Odgovarajuća kontrola i praćenje ambijentalnih uslova i, kada je izvodljivo čišćenje i sterilizacija "na mjestu" (*in-situ*), zajedno sa upotrebom zatvorenih sistema proizvodnje, mogu značajno da smanje rizik od slučajne kontaminacije i unakrsne kontaminacije.

Kontrola po pravilu obuhvata biološke analitičke metode koje karakteriše veća varijabilnost od fizičko hemijskih određenja. Čvrst proces proizvodnje je od ključnog značaja, a procesna kontrola ima značajnu ulogu u proizvodnji bioloških aktivnih supstanci i lijekova.

Biološki lijekovi koji sadrže humano tkivo ili ćelije moraju da budu u skladu sa Direktivom 2004/23/EC, Direktivom Komisije 2006/17/EC. U skladu sa Direktivom Komisije 2006/86/EC od 24 oktobra 2006 koja implementira Direktivu 2004/23/EC Evropskog parlamenta i Savjeta o zahtjevima za sljedljivost, prijavljivanje ozbiljnih neželjenih dejstava i događaja i određenim tehničkim zahtjevima za šifriranje, proizvodnju, čuvanje, skladištenje i distribuciju humanih tkiva i ćelija¹², sakupljanje i ispitivanje, moraju da budu u skladu sa odgovarajućim sistemom kvaliteta čiji su standardi i specifikacije definisano ovim aneksom.

Biološke aktivne supstance i lijekovi moraju da budu u skladu sa posljednjom verzijom „Uputstva za smanjenje rizika od prenošenja transmisivne životinjske spongiformne encefalopatije (*TSE*) putem humanih i veterinarskih lijekova“.

DIO A. OPŠTA UPUTSTVA

Osoblje

1. Osoblje (uključujući i zadužene za čišćenje, održavanje ili kontrolu kvaliteta) zaposleno u oblastima u kojima se biološke aktivne supstance i lijekovi proizvode i ispituju se obučava i periodično se u ponavlja obuka specifičnu za proizvod u čijoj proizvodnji učestvuju, uključujući sve specifične mjere za zaštitu proizvoda, osoblja i životne sredine.

¹² SL L 294, 25.10.2006, p. 32.

2. Zdravstveno stanje osoblja se razmatra zbog bezbjednosti proizvoda. Ako je potrebno, osoblje angažovano u proizvodnji, održavanju, ispitivanju i brizi o životinjama (i inspekciji) se vakciniše odgovarajućim specifičnim vakcinama podvrgnuto je redovnoj zdravstvenoj kontroli.
3. Svaka promjena zdravstvenog statusa osoblja, koja može štetno da utiče na kvalitet proizvoda, isključuje rad u proizvodnim prostorima o čemu se vodi odgovarajući zapis. Proizvodnja BCG vakcine i tuberkulinskih proizvoda se ograničava na osoblje koje se pažljivo kontroliše redovnom provjerom imunološkog statusa ili rendgenskim snimanjem pluća. Praćenje zdravstvenog stanja osoblja srazmjerno je riziku, a za angažovanje osoblja u aktivnostima sa opasnim mikroorganizmima, pribavlja se medicinski savjet.
4. Ako je zahtijevano da se minimizira prilika za unakrsnu kontaminaciju, ograničavanje kretanja svih zaposlenih (uključujući i osoblje za kontrolu kvaliteta (QC), održavanje i čišćenje) se kontroliše u skladu sa načelima upravljanja rizikom kvaliteta. Generalno, osoblje ne treba da prelazi iz prostora gdje postoji izloženost živim mikroorganizmima, genetski modifikovanim organizmima, toksinima ili životinjama u prostore gdje se rukuje drugim proizvodima, inaktivisanim proizvodima ili različitim organizmima. Ako prelaz nije moguće izbjeći, mjere kontrole kontaminacije baziraju se na načelima upravljanja rizikom kvaliteta.

Prostorije i oprema

5. Kao dio strategije kontrole, stepen kontrole ambijentalnih uslova u pogledu čestične i mikrobiološke kontaminacije prostorija za proizvodnju treba da se prilagodi aktivnoj supstanci, međuproizvodima i gotovom proizvodu i fazi proizvodnje, vodeći računa o mogućem nivou kontaminacije polaznih materijala i rizika u odnosu na gotov proizvod. Program praćenja ambijentalnih uslova dopunjava se uključivanjem metoda za detekciju prisustva specifičnih mikroorganizama (organizam domaćina, gljivice, plijesni, anaerobi i dr.), kada je to određeno u procesu upravljanja rizikom kvaliteta.
6. Proizvodni i skladišni prostor, procesi i klasifikacija ambijentalnih uslova dizajnira se na način koji sprečava spoljašnja kontaminacija. Sprečavanje kontaminacije je prihvatljivije od detekcije i otklanjanja, iako je vjerovatno da će doći do kontaminacije tokom procesa kao što su fermentacija i kultivacija ćelijskih kultura. Ako procesi nijesu zatvoreni i postoji izloženost proizvoda neposrednim ambijentalnim uslovima prostora (npr. prilikom dodavanja suplementa, hranljive podloge, pufera, gasova), primjenjuju se kontrolne mjere, uključujući tehničku i kontrolu ambijentalnih uslova na bazi načela upravljanja rizikom kvaliteta. Ta načela treba da uzmu u obzir načela i smjernice odgovarajućih djelova Aneksa 1¹³, prilikom izbora kaskada za klasifikaciju ambijentalnih uslova i povezanih kontrola.
7. Koriste se namjenski proizvodni prostori za rukovanje živim ćelijama sposobnim da opstanu u proizvodnom prostoru. Namjenski proizvodni prostor se koristi za proizvodnju patogenih organizama (npr. nivo biološke bezbjednosti (*biosafety level*) 3 ili 4).

¹³ Iako se Aneks 1 odnosi na proizvodnju sterilnih lijekova, ne postoji namjera da se zahtijeva proizvodnja sterilnih proizvoda u fazi kada je nisko biološko opterećenje prihvatljivo i odobreno. Primjenjuje se iz razloga što je to jedina EU GMP smjernica u kojoj su date smjernice za klasifikaciju proizvodnih prostora uključujući one niže klase čistoće (klasa D i C).

8. Proizvodnja više proizvoda u istom prostoru može da bude prihvatljiva ako su sljedeće navedene ili ekvivalentne mjere (odgovarajuće za uključenu vrstu proizvoda) razmotrene i ako su dio efektivne strategije kontrole za sprečavanje unakrsne kontaminacije:
- a) poznavanje osnovnih karakteristika svih ćelija, organizama i svih sporednih agenasa (npr. patogenost, detektibilnost, otpornost, podložnost inaktivaciji) u istom prostoru;
 - b) ako se proizvodi veći broj manjih serija od različitih polaznih materijala, faktori kao što su zdravstveni status donora i rizik od potpunog gubitka proizvoda uzimaju se u obzir pri razmatranju prihvatanja istovremenog rada tokom razvoja kontrolne strategije;
 - c) sprečavanje prenosa živih organizama ili spora u nepovezane prostore ili opremu utvrđivanjem svih potencijalnih puteva kontaminacije, upotrebom pribora za jednokratnu upotrebu, kao i primjenom zatvorenih sistema;
 - d) preduzimanje kontrolnih mjera za uklanjanje organizama i spora prije uzastopne proizvodnje drugog proizvoda, obuhvataju i sistem za grijanje, ventilaciju i hlađenje vazduha (*HVAC*). Čišćenje i dekontaminacija oorganizama i spora se validira;
 - e) sprovodi se praćenje ambijentalnih uslova specifično za mikroorganizme koji se proizvode u slučaju mikroorganizama sposobnih da opstanu u proizvodnom prostoru, ako su metode dostupne, u susjednim područjima tokom proizvodnje i nakon završetka čišćenja i dekontaminacije. Takođe se posvećuje pažnja rizicima od upotrebe određene opreme za praćenje (npr. brojač čestica u vazduhu) u oblastima u kojima se rukuje živim i/ili spongiformnim organizmima.
 - f) proizvodi, proizvodna i pomoćna oprema (npr. oprema za kalibraciju i validaciju) i jednokratni djelovi, unose se i iznose iz takvih oblasti na način kojim se sprečava kontaminacija drugih oblasti, drugih proizvoda i različitih faza proizvoda (npr. spriječiti kontaminaciju inaktivisanih ili toksoidnih proizvoda neinaktivisanim proizvodima);
 - g) kampanjska proizvodnja.
9. Za dovršavanje (sekundarnih) operativnih aktivnosti¹⁴, potreba za namjenskim objektima zavisi od razmatranju gore navedenog, zajedno s dodatnim razmatranjima, kao što su specifične potrebe biološkog lijeka i od svojstava drugih proizvoda, uključujući bilo koje nebiološke proizvode, u istom prostoru. Ostale nadzorne mjere za završnu obradu mogu da uključe potrebu za specifičnim sekvenacama dodavanja, brzinama miješanja, kontrolom vremena i temperature, ograničenjima izloženosti svjetlosti i postupcima zadržavanja i čišćenja u slučaju izlivanja.
10. Mjere i procedure neophodne za izolaciju (npr. za okruženje i bezbjednost operatera) ne treba da budu u suprotnosti sa mjerama za kvalitet proizvoda.

¹⁴ Formulacija, punjenje i pakovanje

11. Uređaji za filtraciju vazduha su dizajnirani, konstruisani specifični i održavani tako da se minimizira rizik od unakrsne kontaminacije između različitih proizvodnih zona i može da bude potrebno da budu specifični za određenu oblast. U skladu sa načelima upravljanja rizikom kvaliteta, razmatra se upotreba sistema sa jednim prolaskom vazduha (sistem sa 100% svježim vazduhom).
12. Za proizvodnju sterilnih proizvoda se koriste oblasti pozitivnog pritiska, a negativan pritisak u posebnim oblastima u kojima postoji izloženost patogenima je prihvatljiva iz razloga izolovanja. Ako se prostori pod negativnim pritiskom ili sigurnosni kabineti koriste za aseptičan postupak proizvodnje proizvoda koji su rizični (npr. patogeni), oni treba da budu okruženi odgovarajuće klase čistoće zonama pozitivnog pritiska. Ove kaskade pritisaka se jasno definišu i kontinuirano prate sa odgovarajućim podešavanjem alarma.
13. Oprema koja se koristi tokom rukovanja živim organizmima i ćelijama, uključujući i opremu za uzorkovanje, dizajnira se tako da se spriječi kontaminaciju tokom upotrebe.
14. Primarna izolacija¹⁵ se dizajnira i periodično ispituje tako da se spriječi izlazak bioloških agenasa u neposredno radno okruženje.
15. Ako je moguće moraju da se koriste sistemi za „čišćenjena mjestu“ (*clean in place*) i „sterilizaciju na mjestu“ (*steam in place; sterilisation in place*). Ventili na sudovima za fermentaciju se u potpunosti potpuno sterilišu vodenom parom.
16. Filteri za vazduh su hidrofobni i validirani za propisani rok upotrebe, sa ispitivanjem integriteta u odgovarajućim vremenskim intervalima baziranim na načelima upravljanja rizikom kvaliteta.
17. Sistemi za odvod moraju da budu dizajnirani tako da otpadni materijali mogu efektivno da se neutrališu ili dekontaminiraju u cilju minimizacije rizika od unakrsne kontaminacije. Da bi se minimizirao rizik od kontaminacije spoljašnje sredine otpadnim materijalom biohazardne prirode, sistemi za odvod moraju da odgovaraju zahtjevima nacionalnih propisa.
18. Zbog varijabilnosti bioloških proizvoda ili procesa proizvodnje, relevantne/kritični sirovi materijali (kao što su hranljive podloge i pufri) odmjeravaju se tokom proizvodnog procesa. U tim slučajevima, male zalihe ovih sirovih materijala mogu da se čuvaju u proizvodnim oblastima tokom vremenskog perioda određenog na osnovu definisanih kriterijuma kao što su trajanje proizvodnje jedne serije ili kampanje.

Životinje

19. Za proizvodnju mnogih bioloških proizvoda upotrebljava se širok spektar životinjskih vrsta. U odnosu na porijeklo one mogu da se podijele u dvije velike grupe:
 - a) žive životinje, stada, jata: na primjer za polio vakcinu (majmuni), za imunoserume protiv zmijskog otrova i tetanusa (konji, ovce i koze), za alergene (mačke), za vakcinu protiv bjesnila (kunići, miševi i hrčci), za transgene proizvode (koze, goveda);

¹⁵ Vidjeti termin „Izolacija“ u GMP Rječniku

- b) tkiva i ćelije dobijeni od mrtvih životinja i iz klanica: na primjer klanice kao izvor enzima, antikoagulanasa i hormona (ovce i svinje).

Životinje se koriste i pri ispitivanju kvaliteta, kako za generička ispitivanja kao što je npr. ispitivanje pirogenosti, tako i za specifična ispitivanja aktivnosti, npr. vakcina protiv velikog kašlja (miševi), ispitivanje prisustva pirogena (kunići), BCG vakcina (zamorci).

20. Osim usaglašenosti sa propisima za TSE i drugi neželjeni agensi koji izazivaju zabrinutost (zoonoze, bolesti izvornih životinja) prate se u skladu sa tekućim zdravstvenim programom i evidentiraju. Ovi programi se uspostavljaju na osnovu savjeta specijalista. Slučajevi pojave bolesti kod izvornih/donorskih životinja se istražuju u odnosu na njihovu podobnosti i pogodnost za nastavka korišćenja (za proizvodnju, kao izvor polaznog ili sirovog materijala, za kontrolu kvaliteta i ispitivanje bezbjednosti) i te odluke moraju da budu dokumentovane. Uspostavlja se procedura sljedljivosti (*look-back*) za informacije potrebne za proces donošenja odluke o kontinuiranoj prikladnosti biološke aktivne supstance ili lijeka koji su proizvedeni od polaznih ili sirovih materijala životinjskog porijekla. Ovaj proces donošenja odluke može da obuhvata i ponovno ispitivanje referentnih uzoraka iz prethodno sakupljenog materijala od iste donorske životinje da bi se utvrdila posljednja negativna donacija. Podatak o vremenu prekida upotrebe terapijskih agenasa za liječenje donorskih životinja mora da se dokumentuje i koristi za donošenje odluke o isključenju ovih životinja iz programa na određeni vremenski period.
21. Posebno treba da se vodi računa da se spriječi i prati pojava infekcija donorskih životinja. Mjere uključuju nabavku, prostor, gazdinstva, procedure biološke sigurnosti, režime ispitivanja, kontrolu prostirke za životinje i hrane. Ovo je od posebnog značaja za životinje bez specifičnih patogena kada moraju da budu ispunjeni zahtjevi monografija farmakopeja. Za ostale kategorije životinja definiše se praćenje zdravstvenog stanja i prostora za smještaj životinja (npr. zdrava stada ili krda).
22. Za proizvode koji se proizvode od transgenih životinja, održava se sljedljivost u stvaranju transgenih životinja od izvornih životinja.
23. Treba uzeti u obzir Direktivu 2010/63/EU o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe¹⁶. Prostor za smještaj životinja koje se koriste za proizvodnju i kontrolu bioloških aktivnih supstanci i lijekova je odvojen od prostora za proizvodnju i kontrolu.
24. Za različite životinjske vrste ključni kriterijumi se definišu, prate i bilježe. U ključne kriterijume spadaju starosna dob, težina i zdravstveni status životinja.
25. Sistem identifikacije se uspostavlja za životinje, biološke agense i ispitivanja u cilju sprečavanja rizika od zabune, kao i u cilju kontrole svih utvrđenih opasnosti.

Dokumentacija

26. Za polazne i sirove materijale može da bude potrebna i dodatna dokumentacija o izvoru, porijeklu, lancima distribucije, metodama proizvodnje i kontrole koje se primjenjuju, da bi se obezbijedio odgovarajući nivo kontrole kvaliteta uključujući i mikrobiološku kontrolu.

¹⁶ Direktiva 2010/63 / EU Evropskog parlamenta i Savjeta od 22. septembra 2010. godine o zaštiti životinja koje se koriste u naučne svrhe, SL L 276, 10.10.2010, str. 33

27. Za neke vrste proizvoda potrebno je definisati materijale koji čine seriju, naročito ćelija. Za autologno dobijene proizvode i proizvoda dobijenih od odgovarajućeg davaoca, proizvedeni proizvod se smatra serijom.
28. Ako se koriste ćelije ili tkiva ljudskih donora, neophodna je potpuna sljedljivost od polaznih i sirovih materijala, uključujući sve supstance koje dolaze u kontakt sa ćelijama ili tkivima, do potvrde prijema proizvoda na mjestu upotrebe, uz poštovanje privatnosti pojedinaca i zaštitu njihovih medicinskih podataka. Zapisi o sljedljivosti moraju da se čuvaju 30 godina nakon isteka roka upotrebe lijeka. Posebna pažnja se posvećuje održavanju sljedljivosti lijekova za posebne namjene kao što su ćelije odgovarajućeg davaoca. Direktiva 2002/98/EC i Direktiva Komisije 2005/61/EC od 30. septembra 2005. godine koja implementira Direktivu 2002/98/EC Evropskog parlamenta i Savjeta u pogledu zahtjeva sljedljivosti i prijavljivanja ozbiljnih neželjenih dejstava i događaja¹⁷, primjenjuju se na komponente krvi kada se one koriste kao polazni ili sirovi materijal za proizvodnju lijekova.

Proizvodnja

29. S obzirom na veliku varijabilnost bioloških aktivnih supstanci i lijekova, koraci koji se preduzimaju za povećanje čvrstoće procesa u cilju smanjenja varijabilnosti i povećanje ponovljivosti u različitim fazama životnog ciklusa lijeka, kao što je dizajn procesa, ponovno se preispituju u pregledima kvaliteta proizvoda (*Product Quality Reviews*).
30. Pošto su uslovi kultivacije, hranljive podloge i reagensi dizajnirani tako da povećavaju rast ćelija ili mikroorganizama, obično u akseničnom stanju, naročita pažnja se posvećuje kontrolnoj strategiji kako bi se obezbijedili čvrsti koraci za sprječavanje ili smanjenje pojave neželjenog biološkog opterećenja (*bioburden*), kao i nastalih metabolita i endotoksina. U slučaju lijekova za naprednu terapiju na bazi ćelija, koji se obično proizvode u malim serijama, rizik od unakrsne kontaminacije između ćelijskih preparata različitih davaoca čiji se zdravstveni status razlikuje, kontroliše se u skladu sa definisanom procedurom i zahtjevima.

Polazni i sirovi materijali

31. Izvor, porijeklo i pogodnost bioloških i drugih polaznih i sirovih materijala (npr. krioprotektanti, hraniteljske (*feeder*) ćelije, reagensi, mikrobiološke podloge, puferi, serumi, enzimi, citokini, faktori rasta), jasno se definišu. Ako neophodna ispitivanja traju dugo, može da se odobri upotreba polaznih materijala prije nego što se dobiju rezultati tih ispitivanja, pod uslovom da je rizik od korišćenja materijala potencijalno neodgovarajućeg kvaliteta i potencijalni uticaj na druge serije procijenjen u skladu sa načelima upravljanjem rizikom kvaliteta. U takvim slučajevima, uslov za puštanje u promet gotovog proizvoda jesu zadovoljavajući rezultati tih ispitivanja. Identifikacija svih polaznih materijala mora da bude usaglašena sa zahtjevima koji odgovaraju određenoj fazi proizvodnje. Detaljnije smjernice za biološke lijekove date su u Dijelu I i Aneksu 8, a za biološke aktivne supstance u Dijelu II ove smjernice.
32. Mora da se procijeni rizik od kontaminacije polaznih i sirovih materijala u lancu snabdijevanja, a posebno u odnosu na *TSE*. Mora da se obrati pažnja na materijale koji

¹⁷ SL L 256, 1.10.2005, str. 32

dolaze u direktan kontakt sa proizvodnom opremom i proizvodom (kao što su hranljive podloge koje se koriste u *media fill* testu i lubrikansi koji mogu da dođu u kontakt sa proizvodom).

33. S obzirom da su rizici od kontaminacije i posljedice na proizvod isti bez obzira na fazu proizvodnje, uspostavljanje kontrolne strategije u cilju zaštite proizvoda i pripreme rastvora, pufera i drugih dodataka, bazira se na principima i smjernicama sadržanim u odgovarajućim odjeljcima Aneksa 1. Kontrola kvaliteta polaznih i sirovih materijala i aseptičnog postupka proizvodnje je izuzetnog značaja, naročito za proizvode za koje završna sterilizacija nije moguća. Kada je nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet ili nosilac odobrenja za kliničko ispitivanje odredio dozvoljenu vrstu i stepen biološkog opterećenja (*bioburden*) npr. u fazi aktivne supstance, kontrolna strategija je usmjerena na način kojim se postiže održavanje u okviru definisanih granica.
34. Ako se zahtijeva sterilizacija polaznih i sirovih materijala, kad god je to moguće vrši toplotom. Ako je neophodno, i druge odgovarajuće metode mogu da se koriste za inaktivaciju bioloških materijala (npr. zračenjem i filtracijom).
35. Za smanjenje biološkog opterećenja (*bioburden*), kod nabavke živih tkiva i ćelija mogu da budu neophodne druge mjere, kao što je upotreba antibiotika u ranim fazama proizvodnje. To treba izbjegavati, ali kada je dokazano da je njihova upotreba opravdana, oni se uklanjaju u fazi procesa proizvodnje koju je odredio nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet ili nosilac odobrenja za kliničko ispitivanje.
36. Doniranje, nabavka i ispitivanje ljudskih tkiva i ćelija koji se koriste kao početni ili sirovi materijali treba da budu u skladu sa Direktivom 2004/23/EC¹⁸. Slijedljivost ljudskih tkiva i ćelija koji se koriste kao početni materijali za biološke lijekove održava se od donora do serije gotovog lijeka. Potrebno je postići odgovarajuće aranžmane između proizvođača i dobavljača tkiva i ćelija u vezi sa prenosom zdravstvenih podataka donora koji mogu postati dostupni nakon isporuke polaznog materijala i koji mogu imati uticaj na kvalitet ili bezbjednost proizvedenog lijeka:
 - a) njihova nabavka, doniranje i ispitivanje u EU je uređeno Direktivom 2004/23/EC koja implementira direktive Komisije. Mjesta njihove nabavke u EU moraju da imaju odgovarajuće dozvole nacionalnih nadležnih organa u skladu sa ovom direktivom, što mora da se provjeri kao dio upravljanja dobavljačem polaznih materijala;
 - b) ako se humana tkiva i ćelije uvoze iz *trećih zemalja* moraju da zadovoljavaju standarde kvaliteta i bezbjednosti koji su ekvivalentni standardima EU datim u Direktivi 2004/23/EC. Zahtjevi u pogledu slijedljivosti i prijavljivanja ozbiljnih neželjenih dejstava i događaja dati su Direktivi 2006/86/EC;
 - c) može da bude potrebna obrada ćelija i tkiva koji se koriste kao polazni materijali za proizvodnju bioloških lijekova, koja se vrši se u banci tkiva. Takve faze proizvodnje, npr. zamrzavanje, su područje primjene direktive 2004/23/EC, koji imaju za posljedicu potrebu za postojanjema Odgovornog lics (RP);
 - d) RP pušta tkiva i ćelije u banku tkiva prije otpreme proizvođaču lijeka, nakon čega se primjenjuje uobičajena kontrola polaznog materijala. Rezultati ispitivanja svih

¹⁸ Za ćelije dobijene iz krvi takođe je prihvatljivo poštovanje Direktive 2002/98 o doniranju, nabavci i ispitivanju.

ćelija/tkiva izvršenih u banci, moraju da budu dostupni proizvođaču lijekova. Ovi podaci su neophodni za donošenje odluka o izolaciji i skladištenju. Ako proizvodnja lijeka mora da započne prije prijema rezultata ispitivanja od banke ćelija/tkiva, ćelije i tkiva mogu da se isporuče proizvođaču ako su obezbjeđene mjere za sprečavanje unakrsne kontaminacije sa tkivima i ćelijama koje je RP pustio u banci tkiva;

- e) način transporta ćelija i tkiva do mjesta proizvodnje lijekova mora da bude kontrolisan pisanim sporazumom između odgovornih strana. Proizvođač lijekova raspolaže dokumentovanim dokazima o održavanju propisanih uslova skladištenja i transporta;
- f) održava se nastavak ispunjavanja zahtjeva u pogledu sljedljivosti započelih u banci ćelija/tkiva do primaoca(laca) i obrnuto, uključujući materijale koji dolaze u kontakt sa ćelijama i tkivima;
- g) zaključuje se ugovor između odgovornih strana (npr. proizvođača, banke tkiva, sponzora, nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet) koji definiše zadatke svake strane, uključujući i RP i kvalifikovano lice (QP).

38. Ako se za proizvodnju koriste humane ili životinjske ćelije, kao hraniteljske (*feeder*) ćelije, uspostavljaju se odgovarajuće kontrole porijekla, ispitivanja, skladištenja i transporta, uključujući i kontrolu usaglašenosti sa standardima za donacije, nabavku i ispitivanje jednakim onima utvrđenim u Direktivi 2004/23.

Sistem serije sjemena (*seed lot*) i sistem banke ćelija

39. Da bi se spriječila neželjena odstupanja osobina koja mogu da proizađu iz ponovljenih subkultura ili višestrukih generacija, proizvodnja bioloških supstanci i lijekova dobijenih iz mikrobioloških kultura, ćelijskih kultura ili razmnožavanjem u embrionima i životinjama, bazira se na sistemu glavnih i radnih serija sjemena i/ili sistemu banke ćelija.

40. Broj generacija (dupliranja, pasaža) između primarne serije sjemena ili banke ćelija, biološke aktivne supstance i gotovog proizvoda usklađen je sa specifikacijama iz dozvole za stavljanje lijeka u promet ili odobrenja kliničkog ispitivanja.

41. U okviru upravljanja životnim ciklusom, uspostavljanje serije sjemena i banke ćelija, uključujući i njihove glavne i radne generacije, vrši se pod uslovima koji su dokazano odgovarajući. To uključuje odgovarajuće kontrolisano okruženja da bi se zaštitila serija sjemena i banka ćelija i osoblje koje njima rukuje. Tokom uspostavljanja serije sjemena i banke ćelija, istovremeno se ne rukuje nekim drugim živim ili infektivnim materijalom u istom prostoru, niti od strane istog osoblja (npr. virusima, ćelijskim linijama ili ćelijskim vrstama). U fazama prije uspostavljanja serije sjemena i banke ćelija, kada su primjenljiva samo načela GMP, treba da bude dostupna dokumentacija kojom se obezbjeđuje sljedljivost, između ostalog i komponenti koje su korišćene tokom razvoja, a koje imaju potencijalni uticaj na bezbjednost proizvoda (npr. reagensi biološkog porijekla), od inicijalnog izvora i genetskog razvoja ako je primjenljivo. Za vakcine se primjenjuju zahtjevi monografije Evropske farmakopeje 2005;153 "Vakcine za humanu upotrebu".

42. U fazama poslije uspostavljanja glavnih i radnih banki ćelija i serija sjemena, prate se procedure karantina i puštanja. To podrazumijeva adekvatnu karakterizaciju i ispitivanje na prisustvo kontaminanata. Njihova kontinuirana pogodnost za upotrebu se dokazuje na

osnovu dosljednosti osobina i kvaliteta uzastopnih serija lijeka. Podaci o stabilnosti i obnavljanju sjemena i banki ćelija se dokumentuju i zapisi se vode na način koji omogućava procjenu trenda.

43. Serije sjemena i banke ćelija se čuvaju i koriste na takav način da se minimizira rizik od kontaminacije (npr. čuvanje u zatvorenim kontejnerima u gasnoj fazi tečnog azota) ili zamjene. Kod skladištenja različitih serija sjemena i/ili ćelija u istom prostoru ili opremi, primjenjuju se kontrolne mjere u cilju sprečavanja zamjene i uzima u obzir infektivna priroda materijala da bi se spriječila kontaminacija.
45. Kontejneri za skladištenje su hermetički zatvoreni, jasno obilježeni i čuvani na odgovarajućoj temperaturi. Mora da se vodi popisu zaliha. Temperatura skladištenja se kontinuirano evidentira i prati ako se koristi tečni azot. Svako odstupanje od postavljenih ograničenja, kao i preduzete korektivne i preventivne mjere se evidentiraju.
46. Poželjno je da se zalihe podijele i skladište na različitim mjestima, da bi se smanjio rizik od potpunog gubitka. Kontrole na tim mjestima obezbjeđuju ispunjenje zahtjeva navedenih u prethodnim tačkama ovog dijela aneksa.
47. Uslovima za skladištenje i rukovanje zalihama se upravlja u skladu sa istim procedurama i parametrima. Kad se jednom iznesu van sistema upravljanja bankom serija/ćelija, kontejneri se više ne vraćaju u zalihe.

Operativna načela

48. Upravljanja izmjenama periodično uziam u obzir efekte, uključujući kumulativne efekte izmjena (npr. procesa) na kvalitet, bezbjednost i efikasnost gotovog lijeka.
49. Kritični operativni (procesni) parametri ili drugi ulazni parametri koji utiču na kvalitet proizvoda, se identifikuju, validiraju i dokumentuju i dokazuje se da mogu da se održavaju u okviru definisanih zahtjeva.
50. Kontrolna strategija za unošenje komponenti i polaznih materijala u proizvodne oblasti se zasniva na načelima upravljanja rizikom kvaliteta. Za aseptične procese, unošenje komponenti i polaznih materijala koji su termo stabilni u čist ili čist/izolovan prostor se vrši kroz prolazne autoklave ili sterilizatore sa dvoje vrata. Komponente i materijali koji nijesu otporni na toplotu se unose kroz vazdušni propusnik sa *inter-lock* sistemom blokiranja vrata, u kome se vrši sanitizacija njihovih površina u skladu sa definisanom procedurom dokazane efektivnosti. Prihvatljivo je da se sterilizacija komponenti i polaznih materijala izvrši na drugom mjestu, ako su nakon sterilizacije zaštićeni sa onoliko slojeva omotača koliko je prelazaka u čist prostor i da se unose kroz vazdušni propusnik uz primjenu odgovarajućih mjera sanitizacije površina.
51. Dokazuje se da su karakteristike promocije rasta u hranljivim podlogama odgovarajuće za njihovu namjenu. Ako je moguće hranljive podloge se sterilišu "na mjestu" (*in situ*). Linijski (*in-line*) sterilizacioni filteri za rutinsko uvođenje u fermentore gasova, hranljivih podloga, kiselina, baza ili agenasa protiv pjenjenja itd. se koriste ako je moguće.

52. Dodavanje materijala ili kultura u fermentore i druge sudove i uzorkovanje se vrši pod pažljivo kontrolisanim uslovima, da bi se spriječila kontaminacija. Treba voditi računa da se obezbijedi da su sudovi ispravno povezani prilikom dodavanja ili uzorkovanja.
53. Zapisi o seriji sadrže podatak da li je potrebno kontinuirano praćenje nekih proizvodnih procesa (npr. fermentacija). Ako se koristi kontinuirana kultura posebna pažnja se posvećuje zahtjevima ispitivanja kvaliteta koji proističu iz ove vrste proizvodnje.
54. Centrifugiranje i miješanje proizvoda može da dovede do stvaranja aerosola, zbog čega je neophodno izolovati ove proizvodne operacije, radi sprečavanja unakrsne kontaminacije.
55. Slučajno prosipanje, naročito živih organizama mora brzo i bezbjedno da se sanira. Za svaki organizam ili grupu srodnih organizama se obezbjeđuju kvalifikovane mjere dekontaminacije. Ako su uključeni različitih sojeva jedne bakterijske vrste ili vrlo slični virusi, proces dekontaminacije može da se validira na reprezentativnom soju, osim ako postoji razlog da se se vjeruje da mog značajno varirati u svojoj otpornosti na uključeni agens(e).
56. Materijal iz proizvodnje ili kontrole kao i dokumenta u papirnoj formi, koji su očigledno kontaminirani putem prolivanja ili aerosola ili ako je uključen potencijalno opasan organizam, moraju da se adekvatno dezinfikuju ili da se prenesu sačuvaju na drugi način.
57. U slučajevima kad se procesi inaktivacije ili uklanjanja virusa izvode u toku proizvodnje, preduzimaju se posebne mjere predostrožnosti da bi se iznjegao rizik ponovne kontaminacije tretiranih proizvoda proizvodima koji nijesu prethodno tretirani.
58. Za proizvode koji su inaktivisani dodavanjem reagenasa (npr. mikroorganizmi u toku proizvodnje vakcina), postupak treba da obijezbedi potpunu inaktivaciju živog organizma. Pored miješanja kulture i sredstva za inaktivaciju, pažnja se posvećuje kontaktnim površinama proizvoda koje su izložene živoj kulturi i ako je zahtijevano proizvod se prenosi u drugi sud.
59. Za hromatografiju se koristi veoma raznovrsna oprema. Načela upravljanja rizikom kvaliteta se koriste za planiranje kontrolne strategije za matrice, kućišta i prateću opremu kada se koriste u kampanjskoj proizvodnji i u okruženju više proizvoda. Izbjegava se ponovno korišćenje iste matrice u različitim fazama proizvodnje. Definišu se kriterijumi prihvatljivosti, operativni uslovi, metode regeneracije, rok upotrebe, metode sanitizacije ili sterilizacije kolona.
60. Ako se koristi ozračen materijal ili oprema primjenjuju se smjernice date u Aneksu 2.
61. Uspostavlja se sistem za obezbjeđivanje integriteta i zatvaranja kontejnera nakon punjenja, ako gotovi proizvodi ili međuproizvodi predstavljaju poseban rizik, kao i procedure za postupanje u slučaju curenja ili izlivanja. Uspostavljaju se procedure za operativne aktivnosti punjenja i pakovanja da bi se proizvod zadržao u okviru postavljenih ograničenja, npr. vrijeme i/ili temperatura.
62. Bočicama koje sadrže žive biološke agense mora da se rukuje na takav način da se spriječi kontaminacija drugih proizvoda ili kontaminacija radne ili životne sredine ovim agensima.

U okviru upravljanja ovim rizicima treba da se uzme u obzir sposobnost ovih agenasa da opstanu kao i njihova biološka klasifikacija.

63. Posvećuje se pažnja pripremi, štampanju, skladištenju i lijepljenju etiketa, uključujući svaki specifičan tekst za sadržaj specifičan za pacijenta na unutrašnjem ili spoljnjem pakovanju.

U slučaju autolognih lijekova, na spoljnjem pakovanju ili na unutrašnjem pakovanju kada ne postoji spoljnje pakovanje, navodi se jedinstvena identifikacija pacijenta i napomena „samo za autolognu primjenu“.

64. Provjerava se kompatibilnost etiketa sa ultra niskim temperaturama skladištenja, ako se takve temperature koriste.
65. Ako nakon nabavke postanu dostupne zdravstvene informacije donora (humanog ili životinjskog) koje utiču na kvalitet proizvoda, moraju da se uzmu u obzir u proceduri povlačenja proizvoda.

Kontrola kvaliteta

66. Kontrola u procesu ima veći značaj za obezbjeđenje konzistentnosti kvaliteta bioloških aktivnih supstanci i bioloških lijekova, nego što je to slučaj kod konvencionalnih lijekova. Kontrola u procesu se vrši u odgovarajućim fazama proizvodnje radi kontrole onih uslova koji su važni za kvalitet gotovog proizvoda.
67. Kada međuproizvodi mogu da se skladište tokom dužeg vremenskog perioda (dani, nedjelje ili duže), uzima se u obzir uključivanje serija gotovih proizvoda izrađenih od materijala koji su zadržani tokom njihovog maksimalnog perioda u procesu u tekućem programu stabilnosti.
68. Određene vrste ćelija (npr. autologne ćelije) mogu da budu dostupne u ograničenim količinama i kada je to odobreno u dozvoli za stavljanje lijeka u promet, može da se uspostavi i dokumentuje strategija modifikovanog ispitivanja i čuvanja uzoraka.
69. Kod lijekova za somatsku ćelijsku terapiju, test sterilnosti se sprovodi na kulturi ćelija ili banci ćelija koja ne sadrži antibiotike ili banci ćelija, da bi se obezbijedio dokaz odsustva bakterijske i gljivične kontaminacije i da se omogući detekcija zahtijevanih (*fastidious*) organizama, ako je odgovarajuće.
70. Za biološke lijekove sa kratkim rokom upotrebe, a što prema svrsi ovog aneksa iznosi 14 dana ili kraće, kao i kada je potrebno da se serija lijeka sertifikuje prije završetka svih testova kontrole kvaliteta (npr. test sterilnosti), mora da se uspostavi odgovarajuća kontrolna strategija. Takva kontrola mora da se zasniva na dobrom poznavanju performansi proizvoda i procesa i mora da se uzme u obzir kontrola i osobine polaznih materijala i sirovina. Posebno je značajno da opis čitave procedure za puštanje u promet, uključujući odgovornosti različitih zaposlenih lica uključenih u procjenu analitičkih podataka bude precizan i detaljan. Mora da se obezbijedi stalna procjena efektivnosti sistema obezbjeđenja kvaliteta, uključujući i vođenje zapisa na način koji omogućava procjenu trenda.

Ako rezultati testova za gotov proizvod nijesu dostupni zbog kratkog roka upotrebe, razmatraju se alternativne metode za dobijanje ekvivalentnih podataka radi inicijalne sertifikacije serije (npr. brze mikrobiološke metode). Procedura sertifikacije serije može da se odvija u dvije ili više faza:

- a) procjena od imenovanog lica dokumentacije o proizvodnji serije, rezultata praćenja ambijentalnih uslova (ako je primjenljivo) koja obuhvata uslove proizvodnje, sva odstupanja od normalnih procedura i pregled dostupnih analitičkih rezultata za pregled u postupku pripreme za inicijalnu sertifikaciju od kvalifikovanog lica (*QP*);
- b) procjena konačnih analitičkih testova i drugih informacija dostupnih za konačnu sertifikaciju od kvalifikovanog lica (*QP*). Uspostavlja se procedura koja opisuje mjere koje se preduzimaju (uključujući vezu sa kliničkim osobljem) ako su dobijeni rezultati van specifikacije. Takvi događaji se u potpunosti istražuju i dokumentuju se odgovarajuće korektivne i preventivne mjere preduzete radi sprečavanja ponavljanja.

Dio B. SPECIFIČNE SMJERNICE ZA ODREĐENE TIPOVE PROIZVODA

B1: PROIZVODI ŽIVOTINJSKOG PORIJEKLA¹⁹

Ova uputstva se odnose na životinjske materijale u koje spadaju i materijali iz klanica. Kako lanci snabdijevanja mogu da budu obimni i složeni, kontrola se bazira na načelima upravljanja rizikom kvaliteta, kao i zahtjevima monografija Evropske farmakopeje uključujući i potrebu za specifičnim testovima u određenim fazama. Uspostavlja se dokumentacija koja dokazuje sljedljivost lanca snabdijevanja²⁰ i jasnim odgovornostima učesnika u tom lancu, koja obično sadrži dovoljno detaljan i ažuran dijagram procesa.

1. Za bolesti životinja koje mogu da utiču na zdravlje ljudi uspostavlja se program praćenja. Organizacija uzima u obzir izveštaje iz provjerenih izvora o nacionalnoj rasprostranjenosti bolesti prilikom procjene faktora rizika i smanjenja. Takve organizacije uključuju Svjetsku organizaciju za zdravlje životinja, (*Office International des Epizooties, OIE*²¹). Ovo se dopunjava informacijama o programima praćenja i kontrole na nacionalnom i lokalnom nivou, uključujući izvore (npr. farme ili klanice) odakle potiču životinje, kao i preduzete kontrolne mjere tokom transporta do klanice.
2. Ako su životinjska tkiva porijeklom iz klanica, dokazuje se da one rade po standardima ekvivalentnim onim koji se primjenjuju u EU. Uzimaju se u obzir i izvještaji organizacija kao što je Evropska uprava za veterinu (*Food and Veterinary Office, FVO*²²) koja utvrđuje usaglašenost sa zahtjevima propisa za kvalitet i bezbjednost hrane, kao i zaštitu zdravlja životinja i bilja u EU i u trećim zemljama koje izvoze u EU.
3. Mjere kontrole polaznih i sirovih materijala na mjestima kao što su klanice sadrže odgovarajuće elemente sistema upravljanja kvalitetom da bi se obezbijedio zadovoljavajući nivo obučenosti operatera, sljedljivosti materijala, kontrole i konzistentnosti. Ove mjere ne moraju da budu iz EU GMP, ali se mora dokazati da je obezbijeđen ekvivalentan nivo kontrole.
4. Uspostavljaju se mjere kontrole polaznih i sirovih materijala kojima se sprečavaju intervencije koje mogu da utiču na kvalitet materijala ili koje bar obezbjeđuju zapise o takvim aktivnostima tokom proizvodnje i u lancu snabdijevanja. To uključuje kretanje materijala između mjesta početnog prikupljanja, mjesta djelimičnog i finalnog prečišćavanja, mjesta skladištenja, konsolidatora i posrednika. Detalji o ovim aranžmanima se evidentiraju u okviru sistema sljedljivosti, a svako odstupanje se dokumentuje, istražuje i preduzimaju se mjere.
5. Vrše se redovne provjere (*audit*) dobavljača polaznih i sirovih materijala da bi se potvrdila usaglašenost kontrole materijala u različitim fazama proizvodnje. Sve zapažanja se istražuju u skladu sa njihovim značajem, o čemu se vodi potpuna dokumentacija. Takođe, se uspostavljaju sistemi koji obezbjeđuju sprovođenje efektivnih korektivnih i preventivnih mjera.

¹⁹ Vidjeti takođe zahtjeve monografija Evropske farmakopeje (*PhEur monograph*), 0333

²⁰ Vidjeti Poglavlje 5 u EudraLex, Tom 4.

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

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

B2: ALERGENI

Materijali mogu da se proizvode ekstrakcijom iz prirodnih izvora ili tehnologijom rekombinantne DNK.

1. Izvorni materijal se opisuje sa dovoljno detalja da bi se obezbijedila dosljednost njihove nabavke, npr. uobičajeno i naučno ime, porijeklo, priroda, ograničenja kontaminanata, metod prikupljanja. Izvorni materijali životinjskog porijekla moraju da potiču od zdravih izvora. Odgovarajuća kontrola biološke sigurnosti se uspostavlja za kolonije (npr. grinja, životinja) koje se koriste za ekstrakciju alergena. Alergeni se čuvaju pod određenim uslovima da bi se smanjilo njihovo propadanje.
2. Faze proizvodnje koji uključuju pred-tretman, ekstrakciju, filtriranje, dijalizu, koncentraciju ili liofilizaciju se detaljno opisuju i validiraju.
3. Procesi modifikacije u proizvodnji modifikovanih ekstrakata alergena (npr. alergoidi, konjugati) se opisuju. Međuproizvodi u procesu proizvodnje se identifikuju i opisuju.
4. Smješe ekstrakata alergena se pripremaju od pojedinačnih ekstrakata iz istog izvornog materijala. Svaki pojedinačan ekstrakt se tretira kao jedna aktivna supstanca.

B3: ŽIVOTINJSKI IMUNOSERUMI

1. Posebna pažnja se posvećuje kontroli antigena biološkog porijekla, da bi se obezbijedio kvalitet, dosljednost i odsustvo slučajnih neželjenih agenasa. Priprema materijala koji se koristi za imunizaciju izvorne životinje (npr. antigena, haptens-nesača, adjuvanasa, stabilizatora), kao i čuvanje tog materijala do imunizacije, se vrši u skladu sa pisanom procedurom.
2. Imunizacija, test krvarenja i šema krvarenja radi berbe usaglašavaju se sa podacima odobrenim dozvolom za stavljanje lijeka u promet ili odobrenjem kliničkog ispitivanja.
3. Proizvodni uslovi za pripremu subfragmenata antitijela (npr. Fab ili F(ab')₂) ili bilo koju dalju modifikaciju moraju da budu u skladu sa validiranim i odobrenim parametrima. Ako se enzimi sastoje od nekoliko komponenti obezbjeđuje se njihova konzistentnost.

B4: VAKCINE

1. Ako se koriste jaja, potvrđuje se zdravstveno stanje jata od kojih se dobijaju jaja (da li je potvrđeno odsustvo patogena ili zdrava jata).
2. Mora da se validira integritet kontejnera u kojima se čuvaju međuproizvodi i vrijeme čuvanja.
3. Sudovi sa inaktivisanim proizvodima se ne otvaraju ili uzorkuju u oblastima koji sadrže žive biološke agense.
4. Redosljed dodavanja aktivnih sastojaka, adjuvanasa i ekscipijenasa tokom formulacije međuproizvoda ili gotovog proizvoda mora da bude u skladu sa specifikacijama.

5. Ako se za proizvodnju ili testiranje koriste organizmi koji zahtijevaju viši nivo biološke bezbjednosti (npr. sojevi pandemijske vakcine), moraju da se obezbijede odgovarajuće mjere izolacije. Za ovakve mjere mora da se obezbijedi odobrenje nacionalnih organa i odobrenja treba da budu dostupna kao dokaz.

B5: REKOMBINANTNI PROIZVODI

1. Uslovi procesa tokom rasta ćelija, ekspresije proteina i prečišćavanja moraju da se održavaju u okviru validiranih parametara da bi se obezbijedio konzistentan proizvod sa definisanim opsegom nečistoća u okviru sposobnosti procesa da ih smanji na prihvatljiv nivo. U zavisnosti od tipa ćelija koje se koriste za proizvodnju može da bude neophodno povećanje mjera koje se preduzimaju da bi se obezbijedilo odsustvo virusa. Za proizvodnju koja uključuje višestruku berbu period kontinuirane kultivacije mora da bude u okviru definisanih limita.
2. Proces prečišćavanja radi uklanjanja proteina ćelije domaćina, nukleinskih kiselina, ugljenih hidrata, virusa i drugih nečistoća se vrši u okviru definisanih validiranih granica.

B6: PROIZVODI MONOKLONSKIH ANTITIJELA

1. Monoklonska antitela mogu da se proizvode od hibridoma miševa, hibridoma ljudi ili tehnologijom rekombinantne DNK. Uspostavljaju se kontrolne mjere odgovarajuće za različite izvore ćelija (uključujući hraniteljske (*feeder*) ćelije, ako se koriste) i materijale koji se koriste za uspostavljanje hibridoma/ćelijskih linija, da bi se obezbijedio kvalitet i bezbjednost proizvoda. Potvrđuje se da su bezbjednost i kvalitet proizvoda u okviru odobrenih ograničenja. Posebna pažnja se posvećuje oslobađanju od virusa. Treba napomenuti da su podaci koji potiču od proizvoda dobijenih istom proizvodnom tehnologijom prihvatljivi za dokazivanje podobnosti.
2. Potvrđuje se da su kriterijumi koje treba pratiti na kraju proizvodnog ciklusa i za rani prestanak proizvodnog ciklusa, u okviru odobrenih ograničenja.
3. Uslovi za proizvodnju subfragemata antitela (npr. Fab, F(ab)₂, scFv) i svako dalje modifikovanje (npr. radio obilježavanje, konjugacija, hemijsko povezivanje) mora da bude u skladu sa validiranim parametrima.

B7: PROIZVODI TRANSGENIH ŽIVOTINJA

Dosljednost polaznih materijala transgenog porijekla obično predstavlja veći problem nego u slučaju ne-transgenih materijala biotehnološkog porijekla. Shodno tome, povećani su zahtjevi da se dokaže potpuna konzistentnost proizvoda od serije do serije.

1. Čitav niz vrsta može da se koristi za proizvodnju bioloških lijekova, a one se mogu naći u telesnim tečnostima (npr. mlijeku) koje se prikupljaju i prečišćavaju. Životinje su obilježene na jasan i jedinstven način i uspostavlja se sistem za čuvanje podataka (*backup*) u slučaju gubitka primarnog markera.
2. Prostor za smještaj i njegu životinja određuje se tako da se minimizira izloženost životinja patogenima ili zoogenim agensima. Uspostavljaju se mjere za zaštitu spoljašnje sredine. Uspostavlja se program praćenja zdravlja, a svi rezultati se dokumentuju i ispituje se svaki

incident i njegov uticaj na dalju upotrebu životinje i na prethodne serije proizvoda. Neophodno je da se obezbijedi da lijekovi koji se koriste za liječenje životinja ne kontaminiraju proizvod.

3. Rodoslov životinja osnivača (*founder*) do životinje koja se upotrebljava u proizvodnji mora da se dokumentuje. Pošto se transgene ćelije izvode iz jedne roditeljske životinje, materijali iz različitih transgenih linija ne treba da se miješaju.
4. Uslovi pod kojima se proizvodi prikupljaju moraju da budu u skladu sa dozvolom za stavljanje lijeka u promet ili odobrenjem kliničkog ispitivanja. Raspored berbe i uslovi pod kojima se životinje uklanjaju iz proizvodnje se određuje prema odobrenoj proceduri i određuju se granice prihvatljivosti.

B8: PROIZVODI TRANSGENIH BILJAKA

Dosljednost polaznih materijala transgenog porijekla obično predstavlja veći problem nego u slučaju ne-transgenih materijala biotehnološkog porijekla. Shodno tome, povećani su zahtjevi da se dokaže potpuna konzistentnost proizvoda od serije do serije.

1. Pored mjera navedenih u dijelu A, mogu da budu neophodne i dodatne mjere za sprečavanje kontaminacije glavnih ili radnih transgenih banaka stranim biljnim materijalom ili relevantnim pomoćnim agensima. Prati se stabilnost gena u okviru određenog broja generacija.
2. Biljke se obilježavaju na jasan i jedinstven način i u okviru kulture u definisanim intervalima se potvrđuju ključne karakteristike biljke, uključujući i zdravstveno stanje, da bi se obezbijedila dosljednost prinosa u okviru jedne kulture.
3. Kad god je moguće, definišu se mjere bezbjednosti za zaštitu kulture, kao što je smanjenje izloženosti mikrobiološkoj kontaminaciji ili unakrsnoj kontaminaciji nesrodnim biljkama. Uspostavljaju se mjere za sprečavanje kontaminacije materijala pesticidima ili đubrivom. Uspostavlja se program praćenja, dokumentuju se svi rezultati i ispituje se svaki incident i njegov uticaj na dalju upotrebu kulture za proizvodnju.
4. Određuju se uslovi pod kojima se uklanjaju biljke iz proizvodnje. Uspostavljaju se kriterijumi prihvatljivosti za materijale (npr. proteini domaćina) koji mogu da utiču na proces prečišćavanja. Potvrđuje se da su rezultati u okviru granica prihvatljivosti.
5. Vode se zapisi o spoljašnjim uslovima (temperatura, kiša) koji mogu da utiču na karakteristike kvaliteta i prinos rekombinantnog proteina od sađenja, preko gajenja do berbe i privremenog skladištenja materijala. Prilikom uspostavljanja ovih kriterijuma uzimaju se u obzir principi određeni u dokumentima Komiteta za biljne lijekove kao što su smjernice dobre poljoprivredne i prakse u sakupljanju polaznog materijala biljnog porijekla.

RJEČNIK ZA ANEKS 2

U tekstu Aneksa 2 upotrijebljeni su izrazi koji zahtijevaju dalja objašnjenja. Za definicije koje već postoje u propisima ili drugim izvorima izvršena su upućivanja na njih. U tom smislu, primjenjuju se značenja iz Rječnik smjernice GMP²³, ako nije drugačije određeno.

Aktivna supstanca: Vidjeti član 1(3a) Direktive 2001/83/EC.

Ađuvans: Hemijska ili biološka supstanca koja pojačava imuni odgovor na antigen.

Alergoid: Alergeni koji su hemijski modificirani tako da umanjuju reaktivnost IgE.

Antigeni: Supstance (npr. toksini, strani proteini, bakterije, ćelije tkiva) sposobne da izazovu specifičan imuni odgovor.

Antitijelo: Proteini koje proizvode B limfociti i koji su vezani za specifične antigene. Antitela mogu da se podijele na dva glavna tipa na osnovu ključnih razlika u načinu proizvodnje:

Monoklonska antitijela (MAb) - populacija homogenih antitijela dobijena iz jednog klona limfocita ili rekombinantnom tehnologijom i koja se vežu na jedan epitop.

Poliklonska antitijela – izlučuju iz različitih linija limfocita, proizvode se kod ljudi i životinja kao odgovor na epitope većine „ne-sopstvenih“ molekula.

Oblast: Određeni skup prostorija u zgradi povezan sa proizvodnjom bilo kog proizvoda ili više proizvoda koji imaju zajedničku jedinicu za klimatizaciju.

Biološko opterećenje (*bioburden*): Step en i vrsta (odgovarajući ili ne) neželjenih mikroorganizama prisutnih u sirovim materijalima, hranljivoj podlozi, biološkim supstancama, međuproizvodima ili proizvodima. Smatra se kontaminacijom kada step en i/ili vrsta prekoračuju specifikacije.

Biološki lijek: Vidjeti 3. stav tačke 3.2.1.1.b. Dijela I Aneksa 1. Direktive 2001/83/EC.

Nivo biološke bezbjednosti (*biosafety level, BSL*): ispunjenje zahtijevanih uslova za bezbjedno rukovanje organizmima različitih hazardnih nivoa od BSL1 (najniži rizik, vjerovatno neće izazvati oboljenja kod ljudi) do BSL4 (najviši rizik, izaziva ozbiljna oboljenja kod ljudi, sa mogućim i vjerovatnim širenjem i bez dostupne efektivne profilakse i liječenja).

Banka ćelija: skup odgovarajućih kontejnera, čiji je sadržaj jednakog sastava, koji se čuvaju pod definisanim uslovima. Svaki kontejner je alikvot jednog ćelijskog pula.

Zaliha ćelija (*cell stock*): primarne ćelije proširene na određen broj ćelija kako bi bile alikvot i korišćene kao polazni materijal za proizvodnju ograničenog broja serija lijeka na bazi ćelija.

Zatvoreni sistem. Kada supstanca ili proizvod nije izložen uticaju neposredne okoline za vrijeme proizvodnje.

²³http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf.

Ograničena upotreba: Vidjeti član 2(c) Direktive 2009/41/EC za sve genetski modificirane organizme.

Namjerno oslobađanje: Vidjeti član 2(3) Direktive 2001/18/EC kojom se ukida Direktive Savjeta 90/220/EEC od 12. marta 2001. godine, o namjernom oslobađanju u okolinu genetski modificiranih organizama.

Ekscipijens: Vidjeti član 1(3b) Direktive 2001/83/EC.

Ex-vivo: Kada se procedure sprovode na tkivima ili ćelijama izvan živog organizma i vraćaju u živi organizam.

Hraniteljske (feeder) ćelije: Ćelije koje se koriste u ko-kulturama za održavanje pluripotentnih matičnih ćelija. Za ljudske embrionalne matične ćelijske kulture, tipični hraniteljski slojevi uključuju mišije embrionske fibroblaste (*mouse embryonic fibroblasts, MEFs*) ili humane embrionske fibroblaste koji se prethodno tretiraju da bi se spriječila njihova digenoba.

Gen: sekvenca DNK koja kodira jedan ili više proteina.

Genetski modificirani organizam (GMO). Vidjeti član 2(2) Direktive 2001/18/EC.

Hapten: Molekul niske molekulske mase koji sam po sebi nije antigenski, sve dok se ne konjuguje sa molekulom „nosačem“.

Hibridom: beskonačno živjeća ćelijska linija koja stvara željena (monoklonska) antitijela i koja se tipično dobijaju fuzijom B limfocita sa tumorskim ćelijama.

Meduproizvod: Vidjeti značenje u Rječniku GMP, Dio II.

In-vivo: Postupci koji se sprovode u živim organizmima.

Procedura sljedljivosti (look-back): dokumentovana procedura za praćenje biološke supstance ili lijeka, koji može da bude štetno pogođen korišćenjem životinjskog ili humanog materijala kada taj materijal ili nije ispunio zahtjeve za puštanje zbog prisustva kontaminirajućih agenasa ili kada uzroci zabrinutosti postaju očigledni na izvornoj životinji ili čovjeku.

Glavna banka ćelija (Master cell bank, MCB): alikvot jednog ćelijskog pula koji se obično priprema od odabranog klona ćelija pod određenim uslovima, podijeljen na više kontejnera i koji se čuva pod definisanim uslovima. MCB se koristi za dobijanje svih radnih banki ćelija.

Glavni izvor sjemena virusa (Master virus seed, MVS) - kao naprijed navedeno, ali u vezi sa virusima; **glavna transgena banka** - kao naprijed navedeno, ali za transgene biljke ili životinje.

Akseničan (aksenic): pojedinačni organizam iz kulture koji nije kontaminiran drugim organizmima.

Višenamjenski pogon: Pogon za proizvodnju, bilo u istovremenom ili kampanjskom režimu, različitih bioloških medicinskih supstanci ili lijekova u kojoj oprema može ili ne mora biti namijenjena specifičnoj supstanci ili proizvodu.

Plazmid: dio DNK, obično prisutan u bakterijskoj ćeliji kao cirkularni dio, odvojen od ćelijskog hromozoma; on može da bude izmijenjen molekularnim biološkim metodama, prečišćen od bakterijske ćelije i upotrijebljen za prenos DNK u drugu ćeliju.

Sirovi materijal: Vidjeti stav 4. tačke 3.2.1.1.b. Dijela I Aneksa 1 Direktive 2001/83/EC.

Odgovorno lice (RP) Osoba imenovana u skladu sa članom 17. Direktive 2004/23/EC.

Nosač (*scaffold*): nosač, sredstvo za isporuku ili matriks, koji može da obezbijedi strukturu ili omogući migraciju, vezivanje ili transport ćelija i/ili bioaktivnih molekula.

Somatske ćelije: ćelije, izuzev reproduktivnih ćelija, od kojih se sastoji tijelo čovjeka ili životinje. Ove ćelije mogu biti autologne (od pacijenta), alogene (od drugog ljudskog organizma) ili ksenogene (od životinja) somatske žive ćelije koje su obrađene ili izmjenjene *ex vivo*, da bi se primjenile na ljudima u cilju terapijskog, dijagnostičkog ili preventivnog djelovanja.

Bez specifičnih patogena (*Specified pathogen free, SPF*): Životinjski materijali (npr. pilići, embrioni ili ćelijske kulture) koji se koriste za proizvodnju ili kontrolu kvaliteta bioloških lijekova koji se dobijaju iz grupa (npr. jata, stada) životinja bez specifičnih patogena. Takva jata ili stada su definisani kao životinje koje dijele zajedničko okruženje i imaju svoje njegovatelje koji nemaju kontakte sa grupama koje nijesu SPF.

Polazni materijal: Vidjeti odjeljak 1. i 2. tačke 3.2.1.1. Dijela 1 Aneksa 1 Direktive 2001/83/EC.

Transgeni: organizam koji sadrži strani gen u svom normalnom genetskom sastavu za ekspresiju biološkog farmaceutskog materijala.

Radna banka ćelija (*Working cell bank, WCB*) - homogeni skup mikroorganizama ili ćelija, koji je ujednačeno podijeljen u više kontejnera dobijen iz glavne banke ćelija i koji se čuva tako da se obezbijedi stabilnost i za upotrebu u proizvodnji. **Radni izvor virusa (*working virus seed* - *WVS*)** - kao naprijed navedeno, ali u vezi sa virusima, **radna transgenska banka** - kao naprijed navedeno, ali za transgene biljke ili životinje.

Zoonoze: Bolesti životinja koje se mogu preneti na ljude.