



Veterinarski imunološki lek

Regulatorni aspekti

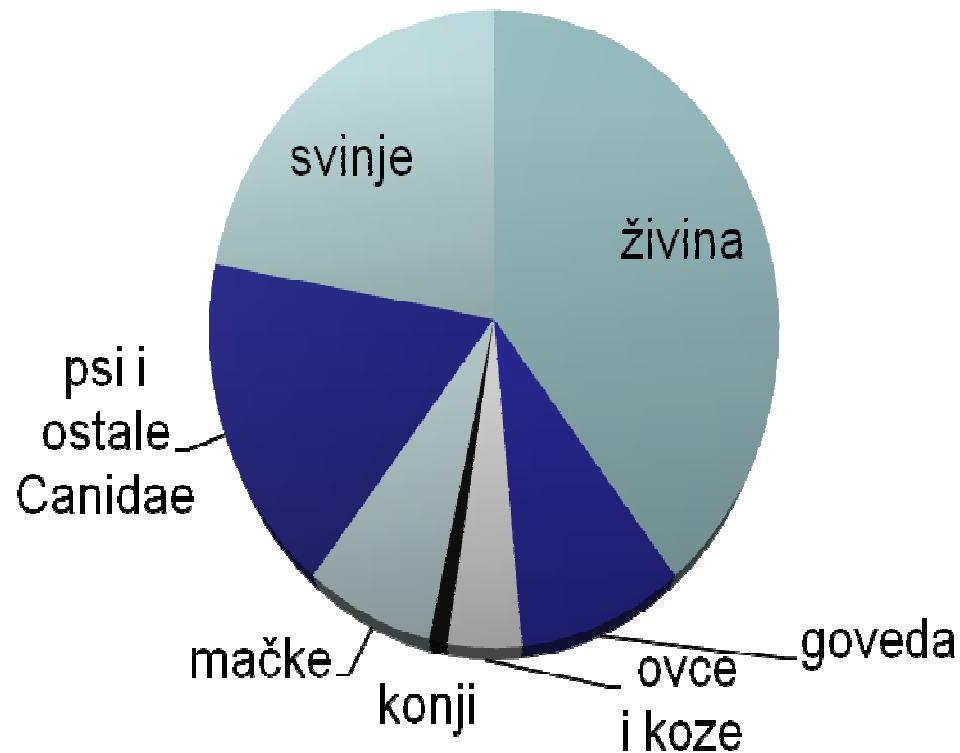
Jelena Bjelica
Veterinarski sektor



Veterinarske vakcine - specifičnosti registracione dokumentacije



Broj registrovanih vakcina po ciljnim vrstama u Republici Srbiji (oktobar 2014.)



živina 39

svinje 22

psi i ostale
Canidae 17

goveda 9

mačke 7

ovce i koze 4

konji 1



Regulativa - Nacionalna regulativa

- Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima (Sl.glasnik RS 30/2010 i 107/2012)
- Pravilnik o sadržaju zahteva i dokumentacije, kao i načinu dobijanja dozvole za stavljanje leka u promet (Sl.glasnik RS 30/2012), čl. 49-54.
- Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnog i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek (Sl. glasnik RS br. 41/2011)
- Pravilnik o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava (Sl.glasnik RS 64/2011)



Regulativa – EU

Relevantne Direktive

- 2001/82, 2004/28 i 2009/9

Naučne smernice EU (CVMP-IWP i VICH)

- Volume 7B Immunologicals
- Volume 6C Guidelines on Summary of product Characteristics
- Volume 6B Notice to Applicants
- VICH GLs

Evropska farmakopeja (Ph. Eur.):

- opšte monografije za veterinarske vakcine i serume
- posebne monografije (68); nisu obuhvaćene sve veterinarske vakcine
- *Technical Guide for the elaboration and use of monographs for Immunological veterinary medicinal products (EDQM)*



Smernice – tzv. “*soft law*”

- Nisu obavezujuće, već “***strong recommendation***”
- Svrha - pomoć proizvođačima i regulatornim telima:
 - **proizvođač**: usmeravanje načina razvoja, proizvodnje i kontrole proizvoda, kao i načina pripreme dokumentacije → predvidljivost zahteva regulatornih tela u različitim zemljama – *važno za proizvođača*
 - **regulatorna tela**: harmonizacija propisanih zahteva i načina procene dokumentacije kojom se dokazuje kvalitet, bezbednost i efikasnost veterinarskog leka → olakšan postupak procene i odobravanja dozvole
- Odstupanje je dozvoljeno, ukoliko je to na odgovarajući način opravdano *



Dokumentacija o leku

- Administrativni podaci
- Podaci o
 - kvalitetu
 - bezbednosti
 - efikasnosti



*sopstveni podaci
proizvođača**

**dokumentacija može biti dopunjena literaturnim referencama*

Suštinska procena dostavljenih podataka



Sažetak karakteristika leka i Uputstvo za lek



Administrativni podaci ?

- **Zahtev** – precizno popuniti podatke o leku, proizvođaču i nosiocu dozvole
- **Naziv leka** – dostaviti potvrdu o zaštiti imena ukoliko postoji ®
- **Šema povezanosti mesta proizvodnje**, uz dostavljanje dozvola i GMP sertifikata za svako navedeno proizvodno mesto
- **Validni TSE** sertifikati za rizične supstance
- Kompletan ***Manufacturer's Batch Release Protocol*** uz uzorak
- **Poslednji odobreni SKL** u zemlji porekla, uz predlog teksta na engleskom jeziku
- **Upotreba standardne terminologije** u predlogu SKL i Uputstva za lek
- **Ekspertski izveštaji** u skladu sa dostavljenom dokumentacijom (primarni izveštaj + dopune, ukoliko je potrebno)



Kvalitet

Dokumentacija o kvalitetu treba da prikaže i dokaže da sve procedure, postupci i metode koji se primenjuju u proizvodnji i kontroli veterinarskog imunološkog leka zadovoljavaju propisane važeće kriterijume proizvodnje i kontrole kvaliteta, odnosno da obezbeđuju dobijanje proizvoda definisanog i ujednačenog kvaliteta i potvrđene bezbednosti i efikasnosti.



Kvalitet

Sastav imunološkog leka

- Sadržaj aktivne supstance, kao i adjuvansa i konzervansa se definiše i izražava na osnovu zahteva u kontroli gotovog proizvoda
- Izražavanje sadržaja aktivne supstance kod inaktivisanih vakcina kroz preinaktivacione titre nije prihvatljivo - kontrola imunogenosti/potence se sprovodi na finalnom proizvodu i u korelaciji je sa efikasnošću vakcine
- Ostali ekscipijensi se uglavnom ne ispituju u kontroli gotovog proizvoda – sadržaj se izračunava i definiše na osnovu proizvodne formule
- Prihvatljivo je izražavanje količine ekscipijenasa po bočici kod živih vakcina (liofilizat)



Kvalitet Proizvodni proces

Biološka proizvodnja – proizvodni proces neizbežno karakteriše varijabilnost

Cilj:

Dokazati da je proces proizvodnje **konzistentan** i da omogućuje dobijanje gotovog proizvoda ujednačenog kvaliteta i potvrđene bezbednosti i efikasnosti kroz:

- primenu sistema QA i principa GMP
- identifikaciju i kontrolu kritičnih parametara
- validaciju ključnih procesa u proizvodnji (npr. titracije antigena, postupka inaktivacije i sl.)



Kvalitet

Proizvodni proces

- **Jasan i dovoljno detaljan dijagram i opis proizvodnog procesa, sa tačkama procesne kontrole**
- **Proizvodna formula**
- **Validacija ključnih procesa, npr. kinetika inaktivacije:**
 - zahtev: trajanje postupka inaktivacije u rutinskoj proizvodnji mora da bude $\geq 67\%$ vremena koje je potrebno za inaktivaciju prema studiji kinetike inaktivacije sprovedenoj u uslovima proizvodnje
 - nije dozvoljena ekstrapolacija rezultata dobijenih u studiji na više preinaktivacione titre (primenjuje se „*worst case scenario*“)
- **Kompletni proizvodni protokoli 3 uzastopno proizvedene serije**



Kvalitet

Proizvodnja i kontrola polaznih supstanci

Polazne supstance biološkog porekla:

Aktivna supstanca

- proizvodnja je bazirana na tzv. *seed-lot* i *cell-seed* sistemu (Master Seed, Working Seed, Master Cell Seed) - sistem u kom se uzastopne serije vakcina proizvode od istog master seed-a u definisanom broju pasaža
- opsežna ispitivanja da bi se potvrdila mogućnost korišćenja u proizvodnji vakcine
- poseban značaj ispitivanja odsustva stranih agenasa (npr. Ph. Eur. 2.6.24. *Avian viral vaccines: Test for extraneous agents in seed lots*)



Kvalitet

Proizvodnja i kontrola polaznih supstanci

Polazne supstance biološkog porekla:

Supstance animalnog porekla za proizvodnju veterinarskih imunoloških lekova treba da budu u skladu sa Ph. Eur. 5.2.5.

- Strani agensi - procena rizika na osnovu:
 - mogućnosti kontaminacije stranim agensima relevantnim za vrstu od koje materijal potiče i vrstu kojoj je proizvod namenjen
 - zemlje porekla supstance
 - vrste materijala/supstance
 - za ćelijske kulture, mogućnost umnožavanja drugih agenasa osim onih potencijalno prisutnih kod vrste životinja od koje potiču i ciljne vrste



Kvalitet Proizvodnja i kontrola polaznih supstanci

Supstance animalnog porekla – strani agensi

- sterilizacija
- inaktivacija validiranom metodom
- ispitivanje prisustva stranih agenasa, opštim i specifičnim testovima, u skladu sa procenom rizika
 - Lista potencijalnih kontaminenata koje treba ispitati:
 - „*Table of extraneous agents to be tested for in relation to the general and species specific guidelines on production and control of mammalian veterinary vaccines*“
 - Ph Eur 5.2.2. i *Specific requirements for the production and control of avian live and inactivated viral and bacterial vaccines*



Kvalitet

Proizvodnja i kontrola polaznih supstanci

TSE – procena rizika

- EMEA 410/01: *Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*)
- Ph. Eur. 5.2.8.
- EMEA position paper: *Assessment of the Risk of Transmission of Animal Spongiform Encephalopathy Agents by Master Seed Materials used in the Production of Veterinary Vaccines* (EMEA/CVMP/019/01)
- TSE CEP

Trend: smanjenje upotrebe supstanci animalnog porekla u proizvodnji → redukcija rizika



Procesna kontrola

Kontrola kritičnih parametara i praćenje konzistentnosti procesa proizvodnje

- testovi provere inaktivacije
- testovi koji se sprovode u ranijim fazama proizvodnog procesa/na balku
- primena validiranih metoda



Kontrola gotovog proizvoda

- Fizičko-hemijski testovi (izgled, pH, volumen, vlaga...)
- Identifikacija i određivanje sadržaja adjuvansa, konzervansa – granice propisane specifikacijom, tiomersal – najviše 0.02% (smernica za MRL)
- Prisustvo rezidualnog inaktivatora (granice propisane Ph.Eur. formaldehid (do 0.05%), fenol (do 0.5%)...)
- Sterilnost (Ph.Eur. 2.6.1.); za avijarne vakcine koje se ne primenjuju parenteralno najviše 1 nepatogeni m.o./doza
- Odsustvo mikoplazmi (Ph. Eur. 2.6.7.), ukoliko je propisano
- Odsustvo stranih agenasa – manje obimno nego u ranijim fazama proizvodnje
- Test inaktivacije – što pre nakon postupka inaktivacije



Kontrola gotovog proizvoda

Test neškodljivosti (TABST)

- prema Ph.Eur. se više ne zahteva za većinu vakcina
- Zadržan je za :
 - *Porcine actinobacillosis vaccine* (inactivated) monograph 1360
 - *Porcine progressive atrophic rhinitis vaccine* (inactivated) monograph 1361
 - *Tetanus vaccine for veterinary use*, monograph 0697

zbog neizbežne varijabilnosti između serija i potencijalnog bezbednosnog rizika



Kontrola gotovog proizvoda

- **identifikacija aktivne supstance**
- **određivanje sadržaja aktivne supstance tj. titra ili imunogenosti/potence**
 - potvrđuje da je svaka serija formulisana identično kao serije čija bezbednost i efikasnost su dokazane u ispitivanjima tokom razvojne faze
 - *in vivo* ili *in vitro* testovi, u zavisnosti od tipa proizvoda
 - za većinu vakcina testovi dati u monografijama farmakopeje nisu pogodni za rutinsku kontrolu proizvedenih serija
 - npr. za inaktivisane vakcine, monografije Ph. Eur. obično sugerišu ispitivanje na laboratorijskim životinjama i ono je samo donekle opisano; odgovornost proizvođača je da razvije i validira odgovarajuću metodu koju će koristiti za rutinsku kontrolu proizvedenih serija; zahtev u testu se definiše u odnosu na zahtev farmakopeje
 - test mora da bude validiran i sposoban da detektuje subpotentne serije, odnosno one serije čija potencia je ispod dokazano efikasne



Kontrola gotovog proizvoda

- * Biološka priroda imunoloških preparata - razlike između proizvedenih serija se ne mogu izbeći
- * Metode koje se primenjuju u kontroli proizvoda su takođe podložne biološkoj varijabilnosti
- * Zato se za kvantitativna određivanja u većini slučajeva postavljaju limiti, a ne apsolutne vrednosti
- Da bi se sa sigurnošću moglo prihvatiti da dobijeni rezultati precizno odlikavaju količinu, titar ili potencu aktivne supstance, ali i da bi se utvrdila ograničenja primenjene metode **validacija metoda** je od ključnog značaja

Trend: *primena tzv. “Consistency Approach” u kontroli kvaliteta, smanjenje upotrebe laboratorijskih životinja (3R princip) i uvođenje in vitro umesto in vivo testova (European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL- ECVAM))*



Stabilnost

- Stabilnost u roku upotrebe:
 - studija obuhvata ispitivanje relevantnih parametara, sa poslednjim ispitivanjem sprovedenim 3 meseca nakon isteka predviđenog roka upotrebe
 - vakcina mora da ima propisanu efikasnost na kraju roka upotrebe*
- In use stabilnost
 - praktično obavezna (veliki broj doza, primena nakon rekonstitucije, primena dodavanjem u vodu za piće...)
 - ispitivanje efikasnosti konzervansa
 - za inaktivisane vakcine najviše 8-10 sati nakon otvaranja (jedan radni dan)
- * u odnosu na rezultate studije stabilnosti i očekivani pad titra, uzimajući u obzir i preciznost primenjene metode, definiše se “*release*” specifikacija, odnosno fomulacija proizvoda



Dokumentacija o bezbednosti

Ispitivanja bezbednosti treba da pokažu potencijalne rizike koji se mogu očekivati pri predloženom načinu upotrebe vakcine kod ciljnih vrsta životinja i kod korisnika, kao i rizik po životnu sredinu, a koji se zatim procenjuju u odnosu na potencijalnu korist od njene primene (*risk : benefit*)



Bezbednost

- Ph. Eur. 5.2.6. + specijalna monografija + relevantne smernice
- Ispitivanje bezbednosti vakcine se sprovodi na ciljnim vrstama životinja – *odmah - prednost u odnosu na humane vakcine*
- Laboratorijska i terenska ispitivanja
- vrsta ispitivanja koje treba sprovesti zavisi od brojnih faktora (šema vakcinacije, veličina doze, tip vakcine, vrsta adjuvansa i ekscipijenasa; zatim ciljna vrsta i kategorija životinja itd)
- *u studijama se primenjuju principi Dobre laboratorijske prakse (GLP), odnosno Dobre kliničke prakse (GCP)*
- doza koja se koristi u ispitivanju bezbednosti vakcine je **ona doza koja se preporučuje za upotrebu i koja sadrži maksimalni predviđeni titar, najmanje atenuiranu pasažu (žive vakcine) ili maksimalni sadržaj antigena**



Bezbednost

- ispitivanje podrazumeva primenu vakcine u preporučenoj dozi, aplikovanu na sve preporučene načine aplikacije životinjama onih vrsta i kategorija za koje je predviđena, korišćenjem najosetljivije kategorije i gravidnih životinja (ukoliko su ciljna kategorija).
- u ovom delu dokumentacije se dokazuje bezbednost sojeva korišćenih u proizvodnji živih vakcina (posebni zahtevi)
- procenjuje se i
 - potencijalni rizik po čoveka
 - eventualno prisustvo rezidua
 - uticaj na životnu sredinu
 - interakcije
- posebni zahtevi za GMO – u EU se registruju samo kroz centralizovanu proceduru



Dokumentacija o efikasnosti

Svrha ispitivanja opisanih u ovom delu dokumentacije je demonstriranje ili potvrđivanje efikasnosti imunološkog proizvoda tj. vakcine kada se ona aplikuje ciljnim vrstama i kategorijama životinja, na preporučene načine i prema preporučenom rasporedu vakcinacije



Efikasnost

- Ph. Eur. 5.2.7. + specijalna monografija + relevantne smernice
- Ispitivanje efikasnosti vakcine sprovodi se na ciljnim vrstama životinja

- laboratorijska ispitivanja

Demonstracija efikasnosti vakcine se izvodi sprovođenjem **challenge** testa tj. veštačke infekcije u dobro kontrolisanim laboratorijskim uslovima, nakon primene vakcine ispitivanim životinjama, a prema preporučenom načinu i uslovima primene.

Doza vakcine u laboratorijskim ispitivanjima je ona doza koja se preporučuje za upotrebu i koja sadrži minimalni predviđeni titar ili potencu, tj. onu koja se može očekivati na kraju roka upotrebe vakcine

- terenska ispitivanja

rezultati laboratorijskih ispitivanja treba da budu dopunjeni terenskim ispitivanjima ; sprovode se sa proizvodnom serijom vakcine, u skladu sa utvrđenim principima GCP; istovremeno se može pratiti bezbednost



Efikasnost

- vrste ispitivanja koje treba sprovesti mogu značajno da se razlikuju u zavisnosti od tipa vakcine
- efikasnost se dokazuje za svaku kategoriju svih ciljnih vrsta za koje se preporučuje u SKL, za sve načine aplikacije i predviđeni raspored vakcinacije
- obavezna ispitivanja: **uticaj pasivno stečenih tj. maternalnih antitela na razvoj imunskog odgovora, vreme potrebno za razvoj protektivnog imunskog odgovora i dužina trajanja zaštite**
- na osnovu dobijenih rezultata se definišu tvrdnje u SKL (režim vakcinacije, ciljne kategorije, početak i vreme trajanja zaštite, indikacije - prevencija/redukcija mortaliteta, kliničkih simptoma, izlučivanja virusa itd.)



Zaključak

Procena odnosa koristi i rizika na osnovu prikazanih podataka o kvalitetu, bezbednosti i efikasnosti:

- Pozitivan odnos:

Izdavanje dozvole, uz definisanje teksta SKL i Uputstva za lek

- Negativan odnos:

Odbijanje zahteva

+ pored dostavljene dokumentacije, na donošenje odluke može uticati situacija na terenu (u odnosu na procenu koristi i rizika)



Kontrola kvaliteta - laboratorija

- Kontrola prve serije
 - Posebna kontrola svake serije domaćih proizvođača
 - Posebna kontrola svake serije uvezenih vakcina
-
- dostavljanje kompletnog proizvodnog protokola uz uzorak
 - za vakcine sa tzv. *short* liste dostavljaju se Official Control Authority Batch Release (OCABR) sertifikati (čl.30 Pravilnika o načinu kontrole kvaliteta lekova i medicinskih sredstava)
 - lista veterinarskih lekova za koje je, prilikom predavanja zahteva za posebnu kontrolu neophodno dostaviti OCABR sertifikat ,definiše se na osnovu liste EDQM i nalazi se na sajtu Agencije

<http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2013/02/Short-list-of-IVMPs.pdf>



Hvala na pažnji !

