

FABRICAGE VAN BIOLOGISCHE WERKZAME STOFFEN EN GENEESMIDDELEN VOOR MENSELIJK GEBRUIK

Toepassingsgebied

De methoden die worden gebruikt bij de fabricage van biologische werkzame stoffen en biologische geneesmiddelen voor menselijk gebruik ('biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen') zijn een kritische factor bij de totstandbrenging van een passend wettelijk toezicht. Biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen kunnen daarom grotendeels worden gedefinieerd door te verwijzen naar hun fabricagemethode. Deze bijlage bevat richtsnoeren inzake het volledige scala aan werkzame stoffen en geneesmiddelen die als biologisch worden gedefinieerd, met uitzondering van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (*Advanced Therapy Medicinal Products of ATMP's*), zoals gedefinieerd in artikel 1(1) van Verordening (EG) 1394/2007¹. ATMP's vallen niet onder de huidige richtsnoer. Fabrikanten van ATMP's dienen zich te richten naar de GMP specifiek voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie waarnaar wordt verwezen in artikel 5 van bovenvermelde Verordening.

Deze bijlage is bestaat uit twee hoofddelen:

- a) Deel A omvat aanvullende richtsnoeren inzake de fabricage van biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen, gaande van toezicht op zaailoten en celbanken tot afwerkingsactiviteiten en testen.
- b) Deel B omvat aanvullende richtsnoeren inzake bepaalde soorten biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen.

Deze bijlage verschaft samen met verscheidene andere bijlagen bij de GMP gids in EudraLex, volume 4, richtsnoeren in aanvulling op die in deel I en deel II van de gids. Het toepassingsgebied van deze bijlage heeft twee aspecten:

- a) Stadium van fabricage – voor biologische werkzame stoffen is, tot het moment dat onmiddellijk voorafgaat aan het steriel maken ervan, deel II de voornaamste richtsnoer. Richtsnoeren voor de volgende fabricagestappen van biologische producten worden besproken in deel I.
- b) Soort product – deze bijlage bevat richtsnoeren inzake het volledige scala aan geneesmiddelen die als biologische worden gedefinieerd, met uitzondering van ATMP's.

Deze twee aspecten worden in tabel 1 weergegeven. Er dient op gewezen te worden dat deze tabel louter ter illustratie dient en niet bedoeld is om het precieze toepassingsgebied te beschrijven. Er dient ook op gewezen te worden dat in overeenstemming met de

¹ Verordening (EG) nr. 1394 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004, PB L 324, 10.12.2007, p.121

overeenkomstige tabel in deel II van EudraLex, volume 4, het niveau van GMP in detail toeneemt van de vroege tot de latere stappen in de fabricage van biologische werkzame stoffen, maar de GMP principes dienen steeds te worden nageleefd. Het feit dat sommige vroege stappen van fabricage zijn opgenomen in het toepassingsgebied van deze bijlage, betekent niet dat die stappen routinematig aan inspectie door de autoriteiten zullen worden onderworpen.

Antibiotica zijn niet gedefinieerd als biologische geneesmiddelen. In het geval van biologische stappen van fabricage kunnen de richtsnoeren van deze bijlage echter wel worden gebruikt.

Richtsnoeren voor geneesmiddelen afgeleid van gefractioneerd menselijk bloed of plasma worden besproken in bijlage 14 bij EudraLex, volume 4, en richtsnoeren voor niet-transgene plantaardige producten in bijlage 7.

In bepaalde gevallen is andere wetgeving van toepassing op de grondstoffen. Bijvoorbeeld,

- (a) Weefsel en cellen die worden gebruikt als grondstof voor geneesmiddelen: Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen en Richtlijn 2006/17/EG van de Commissie van 8 februari 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft bepaalde technische vereisten voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen hebben alleen betrekking op het doneren, verkrijgen en testen ervan. Dergelijke weefsels en cellen kunnen de werkzame stoffen bieden voor verscheidene biologische geneesmiddelen binnen het toepassingsgebied van deze bijlage, en dan zijn GMP en andere wetgevingsvereisten inzake geneesmiddelen van toepassing.
- (b) Bloed of bloedbestanddelen gebruikt als grondstof voor geneesmiddelen: Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad van 27 januari 2003 tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van bloed en bloedbestanddelen van menselijke oorsprong en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG⁴ en de richtlijnen van de Commissie voorzien de technische vereisten⁵ voor de selectie van donoren en het inzamelen en testen van bloed en bloedbestanddelen.

Bijkomend dient de fabricage en controle van genetisch gemodificeerde organismen te voldoen aan lokale en nationale vereisten. In overeenstemming met Richtlijn 2009/41/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen⁶, dienen gepaste inperkings- en andere beschermingsmaatregelen worden getroffen en gehandhaafd in faciliteiten waar genetisch gemodificeerde micro-organismen worden verwerkt. Er dient advies te worden


⁴ PB 10.136.120.18

⁵ Richtlijn 2004/33/EG van 22 maart 2004 tot uitvoering van Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad met betrekking tot bepaalde technische voorschriften voor bloed en bloedbestanddelen en Richtsnoeren voor goede praktijken voor bloedinstellingen Goede waarnaar wordt verwezen in Richtlijn 2016/1214 tot wijziging van Richtlijn 2005/62/EG.

⁶ PB L 125.21.5.2009, p. 75.

ingewonnen in overeenstemming met de nationale wetgeving teneinde het gepaste biologische veiligheidsniveau vast te stellen en te handhaven. Er mogen geen tegenstrijdigheden zijn met de GMP vereisten.

Tabel 1. Illustratieve gids inzake fabricage activiteiten binnen het toepassingsgebied van bijlage 2

Soort en bron van het materiaal	Voorbeeld product	Toepassing van deze gids op fabricagestappen aangeduid in het grijs			
1. Dierlijke of plantaardige bronnen: niet-transgeen	Heparines, insuline, enzymen, proteïnen, allergeenextract, immunologische sera	Verzamelen van planten, organen, dierlijk materiaal of vloeistof ⁷	Snijden, mengen en/of eerste verwerking	Isolatie en zuivering	Formulatie, Vullen
2. Virus of bacterie / fermentatie / celcultuur	Virale of bacteriële vaccins; enzymen, proteïnen	Opzetten en onderhouden van MCB ⁸ , WCB, MVS, WVS	Celcultuur en/of fermentatie	Inactivatie indien van toepassing, isolatie en zuivering	Formulatie, Vullen
3. Biotechnologie - fermentatie / celcultuur	Recombinante producten, MAb, allergenen, vaccins	Opzetten en onderhouden van MCB en WCB, MSL, WSL	Celcultuur en/of fermentatie	Isolatie, zuivering, modificatie	Formulatie, vullen
4. Dierlijke bronnen: transgeen	Recombinante proteïnen	Transgene moeder celbank en werkcelbank	Verzamelen, snijden, mengen en/of eerste verwerking	Isolatie, zuivering en modificatie	Formulatie, vullen
5. Plantaardige bronnen: transgeen	Recombinante proteïnen, vaccins, allergenen	Transgene moeder celbank en werkcelbank	Telen, oogsten ⁹	Initiële extractie, isolatie, zuivering, modificatie	Formulatie, vullen
6. Menselijke bronnen	Van urine afkomstige enzymen, hormonen	Verzamelen van vloeistof ¹⁰	Mengen en/of eerste verwerking	Isolatie en zuivering	Formulatie, vullen
7. Menselijke bronnen	Producten van cellen weefsels	Doneren, verkrijgen en testen van startweefsel / cellen ¹¹	Initiële verwerking, isolatie en zuivering,	Celisolatie, cultuur, zuivering, combinatie met niet-cellulaire componenten	Formulatie, combinatie, vullen
					

Zie Verklarende woordenlijst voor de verklaring van de afkortingen.

⁷ Zie sectie B1 voor de mate waarin GMP principes van toepassing zijn.

⁸ Zie sectie over 'zaai lot en celbank systeem' voor de mate waarin GMP van toepassing is.

⁹ HMPC guideline on Good Agricultural and Collection Practice – EMEA/HMPC/246816/2005.

¹⁰ GMP principes zijn van toepassing, zie verklarende tekst in 'toepassingsgebied'.

¹¹ Menselijke weefsels en cellen dienen te voldoen aan Richtlijn 2004/23/EG en Richtlijnen in deze stadia implementeren.

Beginsel

Bij de fabricage van biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen komen bepaalde specifieke overwegingen kijken met betrekking tot de aard van de producten en processen. De manieren waarop biologische geneesmiddelen worden gefabriceerd, gecontroleerd en toegediend zorgen ervoor dat bepaalde voorzorgsmaatregelen nodig zijn.

In tegenstelling tot conventionele geneesmiddelen, die worden gefabriceerd aan de hand van chemische en fysische technieken met een hoge mate van consistentie, wordt bij de fabricage van biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen gebruik gemaakt van biologische processen en materialen, zoals het kweken van cellen of extractie uit levende organismen. Deze biologische processen kunnen inherent variabel zijn, zodat het scala aan en de aard van de bijproducten kan variëren. Als gevolg hiervan zijn beginselen inzake kwaliteitsrisicobeheer (QRM) bijzonder belangrijk voor deze categorieën van materialen en dienen ze te worden gebruikt om controlestrategieën te ontwikkelen voor alle fasen van de fabricage, zodat de variabiliteit wordt geminimaliseerd en de kans op contaminatie of kruiscontaminatie te beperken.

Aangezien de materialen en verwerkingsomstandigheden die worden gebruikt in kweekprocessen erop gericht zijn de omstandigheden te creëren voor het kweken van specifieke cellen en micro-organismen, krijgen externe microbiële contaminanten de kans te groeien. Bovendien kunnen veel producten maar een beperkt aantal zuiveringstechnieken weerstaan, in het bijzonder deze die erop gericht zijn adventieve virale contaminanten inactief te maken of te verwijderen. Het ontwerp van de processen, uitrusting, faciliteiten, voorzieningen, de voorbereidingsomstandigheden en de toevoeging van buffers en reagentia, het nemen van monsters en de opleiding van operatoren zijn belangrijke overwegingen teneinde dergelijke contaminatie te minimaliseren.

Specificaties met betrekking tot producten (zoals die in monografieën van een farmacopee, vergunningen voor het in de handel brengen en voor klinische proeven) zullen bepalen of en in hoeverre stoffen en materialen een bepaald bioburden niveau microbiologische belasting) kunnen hebben of steriel dienen te zijn. Op dezelfde manier dient de fabricage in overeenstemming te zijn met andere specificaties die in de richtsnoeren inzake de vergunningen voor het in de handel brengen en voor klinische proeven zijn opgenomen (bijvoorbeeld het aantal generaties (verdubbelingen, passages) tussen het zaailot of de celbank).

Voor biologische materialen die niet kunnen worden gesteriliseerd (bijvoorbeeld door filtratie), dient de verwerking aseptisch te gebeuren teneinde de introductie van contaminanten te minimaliseren. Als deze bestaan, dienen de richtsnoeren van het CHMP te worden geraadpleegd inzake de validatie van specifieke fabricagemethoden, bijvoorbeeld verwijdering of inactivering van virussen. De toepassing van gepaste omgevingscontroles en -monitoring en, wanneer mogelijk, in-situ schoonmaak- en sterilisatiesystemen, kan, samen met het gebruik van gesloten systemen, het risico op accidentele contaminatie en kruiscontaminatie verkleinen.

Bij controle wordt gewoonlijk gebruik gemaakt van biologische analytische technieken, die meestal een grotere variabiliteit hebben dan fysisch-chemische bepalingen. Een robuust fabricageproces is dan ook van cruciaal belang en in-proces controles spelen een belangrijke rol in de fabricage van biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen.

Biologische geneesmiddelen die menselijke weefsels of cellen bevatten dienen rekening te houden met de vereisten van Richtlijn 2004/23/EG en Richtlijn 2006/17/EG van de Commissie. In overeenstemming met Richtlijn 2006/86/EG van de Commissie van 24 oktober 2006 ter uitvoering van Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de traceerbaarheidsvereisten, de melding van ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde technische vereisten voor het coderen, bewerken, conserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen¹², dienen het verzamelen en testen te gebeuren in overeenstemming met een gepast kwaliteitssysteem waarvoor normen en specificaties zijn bepaald in de bijlage erbij.

Biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen dienen in overeenstemming zijn met de laatste versie van het richtsnoer inzake het minimaliseren van het risico op het overdragen van agentia van dierlijke spongiforme encefalopathie (TSE) via geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

DEEL A. ALGEMENE RICHTSNOEREN

Personeel

1. Personeelsleden (met inbegrip van diegenen die zich bezighouden met schoonmaak, onderhoud of kwaliteitscontrole) die werken in ruimten waar biologische werkzame stoffen en producten worden gefabriceerd en getest, dienen specifieke opleiding en periodieke heropleiding te krijgen met betrekking tot de op hun werk gefabriceerde producten, met inbegrip van specifieke veiligheidsmaatregelen om de producten, het personeel en de omgeving te beschermen.
2. Er dient bij productveiligheid rekening gehouden te worden met de gezondheidstoestand van het personeel. Waar nodig dienen personeelsleden die zich bezighouden met productie, onderhoud, testen en dierenverzorging (en inspecties), te worden gevaccineerd met geschikte specifieke vaccins en dienen ze regelmatige gezondheidschecks te ondergaan.
3. Alle veranderingen in de gezondheidstoestand van een personeelslid, die een negatief effect kunnen hebben op de kwaliteit van het product, dienen dit personeelslid uit te sluiten van het werken in de productieruimte en er dienen gepaste registraties te worden bewaard. De productie van BCG-vaccins en tuberculineproducten dienen te worden beperkt tot personeel dat zorgvuldig gemonitord wordt middels regelmatige controles van de immunologische toestand of een röntgenfoto van de borstkas. Het monitoren van de gezondheid van het personeel dient in verhouding te staan tot het risico, en er dient medisch advies te worden ingewonnen voor personeel dat in aanraking komt met schadelijke organismen.
4. Indien nodig voor het minimaliseren van het risico op kruiscontaminatie, dienen beperkingen op de bewegingsvrijheid van al het personeel (met inbegrip van personeel op het gebied van kwaliteitscontrole, onderhoud en schoonmaak) te worden gecontroleerd op basis van de beginselen inzake QRM. In het algemeen mogen personeelsleden niet van een ruimte waar ze worden blootgesteld aan

¹² PB L 294, 25.10.2006, p. 32.

levende micro-organismen, genetisch gemodificeerde organismen, toxines of dieren gaan naar ruimten waar andere producten, geïnactiveerde producten of verschillende organismen worden behandeld. Als dit echter niet te vermijden is, dienen de maatregelen voor het beheersen van contaminatie te zijn gebaseerd op de QRM beginselen.

Gebouwen en apparatuur

5. Als onderdeel van de controlestrategie dient het niveau van omgevingscontrole op het gebied van deeltjes- en microbiële contaminatie van de productieruimten aangepast te zijn aan de werkzame stof, het tussenproduct of eindproduct en de productiestap, rekening houdend met het mogelijke contaminatieniveau van de grondstoffen en de risico's ervan voor het product. Het omgevingscontroleprogramma dient te worden aangevuld met methoden voor de opsporing van specifieke micro-organismen (d.w.z. gastheerorganismen, gisten, schimmels, anaerobe organismen, enz.) waar dat is voorzien in het QRM proces.
6. Fabricage- en opslagfaciliteiten, processen en omgevingsclassificatie dienen zodanig te worden ontworpen dat de contaminatie van producten van buitenaf wordt voorkomen. Het voorkomen van contaminatie is beter dan het opsporen en verhelpen ervan, hoewel het waarschijnlijk is dat contaminatie duidelijk wordt tijdens bepaalde processen, zoals fermentatie en celcultuur. Als een proces niet gesloten is en het product daardoor wordt blootgesteld aan de onmiddellijke omgeving van de ruimte (bijvoorbeeld tijdens het toevoegen van supplementen, media, buffers, gassen), dienen controlemaatregelen te worden getroffen, met inbegrip van technische en omgevingscontroles op basis van QRM principes. Deze QRM principes dienen rekening te houden met de beginselen en richtsnoeren van de relevante delen van bijlage 1¹³ bij EudraLex, volume 4, bij het selecteren van omgevingsclassificatiecascades en bijbehorende controles.
7. Toegewijde productieruimten dienen te worden gebruikt voor het hanteren van levende cellen die in de fabricageomgeving kunnen blijven voortbestaan. Toegewijde productieruimten dienen te worden gebruikt voor de fabricage van pathogene organismen (d.w.z. biologisch veiligheidsniveau 3 of 4).
8. De fabricage in een faciliteit waar meerdere producten worden gefabriceerd is aanvaardbaar als de volgende of gelijkwaardige (afhankelijk van het product in kwestie) overwegingen en maatregelen deel uitmaken van een doeltreffende controlestrategie teneinde kruiscontaminatie te voorkomen:
 - (a) Kennis van de belangrijkste eigenschappen van alle cellen, organismen en alle adventieve agentia (bijvoorbeeld pathogeniteit, detecteerbaarheid, persistentie, vatbaarheid voor inactivatie) binnen dezelfde faciliteit.
 - (b) Als de productie wordt gekenmerkt door meerdere kleine partijen van verschillende grondstoffen, dient er rekening te worden gehouden met factoren zoals de gezondheidstoestand van donoren en het risico op het volledige verlies van het product, wanneer de aanvaardbaarheid van gelijktijdig werken tijdens de ontwikkeling van de controlestrategie wordt

¹³ Hoewel de titel van bijlage 1 verwijst naar de fabricage van steriele geneesmiddelen is het niet de bedoeling om de fabricage van een steriel product af te dwingen in een stadium wanneer een lage bioburden gepast is en toegelaten. Het gebruik van bijlage 1 is omdat dit de enige GMP bron met richtsnoeren is met betrekking tot de geclassificeerde fabricageruimten met inbegrip van de lagere klassen C en D.

beoordeeld.

- (c) Er wordt voorkomen dat levende organismen en sporen niet-gerelateerde ruimten of uitrusting kunnen binnendringen door alle potentiële routes van kruiscontaminatie aan te pakken en componenten voor eenmalig gebruik en technische maatregelen zoals gesloten systemen te gebruiken.
 - (d) Bovenop de controlemaatregelen om de organismen en sporen te verwijderen voordat andere producten worden gefabriceerd, dient ook rekening te worden gehouden met het systeem voor verwarming, ventilatie en airconditioning (HVAC). Reiniging en decontaminatie voor de organismen en sporen dient te worden gevalideerd.
 - (e) De omgevingsmonitoring die specifiek is voor het micro-organisme dat wordt gefabriceerd, wanneer de micro-organismen in de fabricageomgeving kunnen blijven bestaan en wanneer methoden beschikbaar zijn, wordt in aangrenzende ruimten uitgevoerd tijdens de fabricage en na voltooiing van de reiniging en decontaminatie. Er dient ook aandacht te worden besteed aan risico's die ontstaan bij het gebruik van bepaalde monitoringuitrusting (bijvoorbeeld monitoring van deeltjes in de lucht) in ruimten waar levende en/of sporenvormende organismen worden gehanteerd.
 - (f) Producten, uitrusting, aanverwante uitrusting (bijvoorbeeld voor kalibratie en validatie) en wegwerpartikelen worden alleen binnen die ruimten verplaatst en uit die ruimten verwijderd op een wijze die contaminatie van andere ruimten, andere producten en verschillende productstadia voorkomt (bijvoorbeeld het voorkomen van contaminatie van geïnactiveerde of toxisch gemaakte producten met niet-geïnactiveerde producten).
 - (g) Fabricage op campagnebasis.
9. Voor de (secundaire) afwerkingsoperaties¹⁴ is de behoefte aan toegewijde faciliteiten afhankelijk van de inachtneming van het bovenstaande, samen met aanvullende overwegingen zoals de specifieke behoeften van het biologische geneesmiddel en de kenmerken van andere producten in dezelfde faciliteit, met inbegrip van eventuele niet-biologische producten. Andere controlemaatregelen voor afwerkingsoperaties kunnen onder meer betrekking hebben op de noodzaak voor specifieke toevoegingssequenties, mengsnelheden, tijd- en temperatuurregeling, limieten voor blootstelling aan licht en inperkings- en reinigingsprocedures in geval van lekkage.
10. De maatregelen en procedures die nodig zijn voor inperking (d. w. z. voor de omgeving en de operatorveiligheid) dienen niet in te conflict komen met die voor productkwaliteit.
11. Luchtbehandelingsunits dienen zodanig te worden ontworpen, gebouwd en onderhouden dat het risico op kruiscontaminatie tussen verschillende productieruimten tot een minimum wordt beperkt en dienen mogelijks specifiek te zijn voor een ruimte. Op basis van QRM principes dient het gebruik van luchtbehandelingsystemen zonder hercirculatie te worden overwogen.

¹⁴ Formulatie, afvullen en verpakken

12. Ruimten onder positieve druk dienen te worden gebruikt om steriele producten te verwerken, maar negatieve druk in specifieke ruimten op het punt van blootstelling van pathogenen is aanvaardbaar om redenen van inperking. Wanneer ruimten onder negatieve druk of veiligheidskasten worden gebruikt voor aseptische verwerking van materialen met bijzondere risico's (bijvoorbeeld pathogenen) dienen deze te worden omgeven door een reïne zone van de gepaste klasse onder positieve druk. Deze drukcascades dienen duidelijk te worden gedefinieerd en continu te worden gemonitord met passende alarminstellingen.
13. De uitrusting die wordt gebruikt bij de hantering van levende organismen en cellen, met inbegrip van die voor bemonstering, dient zo te zijn ontworpen dat contaminatie tijdens de bewerking wordt voorkomen.
14. Primaire inperking¹⁵ dient zo te worden ontworpen en periodiek getest dat de ontsnapping van biologische agentia naar de onmiddellijke werkomgeving wordt voorkomen.
15. Waar mogelijk dient gebruik te worden gemaakt van systemen voor 'reiniging ter plaatse' en 'stomen ter plaatse' ('sterilisatie ter plaatse'). Kleppen op fermentatievaten dienen volledig stoomsteriliseerbaar te zijn.
16. Luchtventilatiefilters dienen hydrofoob te zijn en op geschikte intervallen te worden gevalideerd voor hun geplande levensduur met integriteitstesten op basis van gepaste QRM principes.
17. Afvoersystemen dienen zodanig te worden ontworpen dat afvalwater doeltreffend kan worden geneutraliseerd of gedecontamineerd om het risico op kruiscontaminatie tot een minimum te beperken. Er dient te worden voldaan aan de lokale regelgeving om het risico op contaminatie van de externe omgeving tot een minimum te beperken, overeenkomstig het risico dat verbonden is aan de biologisch gevaarlijke aard van afvalstoffen.
18. Vanwege de variabiliteit van biologische producten of fabricageprocessen dienen relevante/kritische grondstoffen (zoals kweekmedia en buffers) tijdens het productieproces te worden gemeten of gewogen. In dat geval mogen kleine voorraden van deze grondstoffen gedurende een bepaalde periode in de productieruimte worden bewaard op basis van bepaalde criteria, zoals de duur van de fabricage van de partij of de duur van de campagne.

Dieren

19. Bij de fabricage van een aantal biologische geneesmiddelen worden allerlei diersoorten gebruikt. Deze kunnen in twee ruime soorten worden onderverdeeld:
 - (a) Levende groepen, kuddes: voorbeelden zijn onder meer poliovaccin (apen), immunosera tegen slangengif en tetanus (paarden, schapen en geiten), allergenen (katten), rabiësvaccin (konijnen, muizen en hamsters), transgene producten (geiten, runderen).
 - (b) Post-mortem verkregen dierlijke materialen en van instellingen zoals slachthuizen: voorbeelden hiervan zijn bronnen van het slachthuis voor enzymen, anticoagulantia en hormonen (schapen en varkens).

¹⁵ Zie GMP verklarende woordenlijst over 'includen'

Bovendien kunnen dieren ook worden gebruikt bij kwaliteitscontrole, hetzij in generieke tests, bijvoorbeeld pyrogeniciteit, hetzij in specifieke controles van de werkzaamheid, bijvoorbeeld pertussisvaccin (muizen), pyrogeniciteit (konijnen), BCG-vaccin (cavia's).

20. Naast de naleving van de regelgeving inzake overdraagbare spongiforme encefalopathie dienen andere adventieve agentia die zorgwekkend zijn (zoönotische ziekten, ziekten bij brondieren) door middel van een lopend gezondheidsprogramma te worden gecontroleerd en geregistreerd. Bij de opstelling van dergelijke programma's dient gespecialiseerd advies te worden ingewonnen. In het geval van gezondheidsproblemen bij bron-/donordieren, dient te worden onderzocht of ze geschikt zijn en of dieren die ermee in contact komen verder kunnen worden gebruikt (bij de fabricage, als bron van grondstoffen en basismaterialen, bij kwaliteitscontrole en veiligheidstests) en de beslissingen dienen te worden gedocumenteerd. Er dient te worden voorzien in een terugkijkprocedure waarmee input wordt geleverd voor het besluitvormingsproces over de blijvende geschiktheid van de biologische werkzame stof of het geneesmiddel waarin de uit dieren verkregen basismaterialen of grondstoffen zijn gebruikt of verwerkt. Dit besluitvormingsproces kan onder meer inhouden dat bewaarde monsters van eerdere collecties van hetzelfde donordier (indien van toepassing) opnieuw worden getest om de laatste negatieve donatie vast te stellen. De wachttijd van therapeutische agentia die worden gebruikt voor de behandeling van bron-/donordieren dient worden gedocumenteerd en gebruikt om te bepalen of die dieren gedurende een bepaalde periode uit het programma worden verwijderd.
21. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan het voorkomen en monitoren van infecties bij de bron-/donordieren. De maatregelen dienen onder meer betrekking te hebben op de inkoop, voorzieningen, veehouderij, bioveiligheidsprocedures, testmethoden, controle van strooisel en voedermiddelen. Dit is met name van belang voor dieren die vrij zijn van specifieke pathogenen en waarvoor aan de vereisten van de monografie van de Europese Farmacopee dient te worden voldaan. Voor andere categorieën dieren (bijvoorbeeld gezonde kuddes) dienen huisvesting en gezondheidsmonitoring te worden vastgesteld.
22. Voor producten gefabriceerd uit transgene dieren dient de traceerbaarheid te worden gehandhaafd bij het creëren van dergelijke dieren uit de brondieren.
23. Er dient rekening te worden gehouden met Richtlijn 2010/63/EU betreffende de bescherming van dieren gebruikt voor wetenschappelijke doeleinden¹⁶. Huisvesting voor dieren die worden gebruikt voor de productie en controle van biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen dient te worden gescheiden van productie- en controleruimten.
24. Voor verschillende diersoorten dienen de belangrijkste criteria te worden vastgesteld, gecontroleerd en geregistreerd. Dit kan de leeftijd, het gewicht en de gezondheidstoestand van de dieren omvatten.
25. Dieren, biologische agentia en uitgevoerde tests dienen te worden geïdentificeerd met behulp van een identificatiesysteem om elk gevaar voor verwarring te

¹⁶ Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt. PB L 276, 10.10.2010, p.33

voorkomen en om alle geïdentificeerde gevaren te beheersen.

Documentatie

26. Voor basismaterialen en grondstoffen kan aanvullende documentatie over de bron, oorsprong, distributieketen, fabricagemethode en toegepaste controles nodig zijn om een passend controleniveau te waarborgen, met inbegrip van de microbiologische kwaliteit ervan.
27. Voor sommige productsoorten is wellicht een specifieke definitie vereist van de materialen die een partij vormen, in het bijzonder cellen. Voor autologe en op donors afgestemde situaties dient het gefabriceerde product als een partij te worden beschouwd.
28. Wanneer donors van menselijke cellen of weefsels worden gebruikt, is volledige traceerbaarheid vereist vanaf de basismaterialen en de grondstoffen, met inbegrip van alle stoffen die in contact komen met de cellen of weefsels tot en met de bevestiging van ontvangst van de producten op de plaats van gebruik, met behoud van de privacy van individuen en de vertrouwelijkheid van gezondheidsgerelateerde informatie. Traceerbaarheidsgegevens dienen tot 30 jaar na de vervaldatum van het geneesmiddel te worden bewaard. Er dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de traceerbaarheid van geneesmiddelen voor gevallen van bijzonder gebruik, zoals cellen van geschikte donors. Richtlijn 2002/98/EG en Richtlijn 2005/61/EG van de Commissie van 30 september 2005 ter uitvoering van Richtlijn 2002/98/EG van het Europees Parlement en de Raad wat betreft de traceerbaarheidsvoorschriften en de melding van ernstige ongewenste bijwerkingen en voorvallen¹⁷ zijn van toepassing op bloedcomponenten wanneer deze tijdens het fabricageproces van geneesmiddelen worden gebruikt als basismateriaal of grondstoffen.

Productie

29. Gezien de variabiliteit die inherent is aan veel biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen, dienen stappen ter vergroting van de robuustheid van het proces en bijgevolg ter vermindering van de procesvariabiliteit en ter verbetering van de reproduceerbaarheid in de verschillende stadia van de levenscyclus van het product, zoals procesontwerp, opnieuw te worden beoordeeld tijdens productkwaliteitsbeoordelingen (PQR).
30. Aangezien de teeltomstandigheden, media en reagentia zijn ontworpen om de groei van cellen of microbiële organismen te bevorderen, gewoonlijk in axenische staat, dient er in de controlestrategie bijzondere aandacht te worden besteed aan robuuste maatregelen om het optreden van ongewenste bioburden en de daarmee samenhangende metaboliëten en endotoxines te voorkomen of tot een minimum te beperken. Voor geneesmiddelen op basis van cellen waar productiepartijen vaak klein zijn, dient het risico op kruiscontaminatie tussen celpreparaten van verschillende donors met een verschillende gezondheidsstatus volgens vastgestelde procedures en vereisten te worden gecontroleerd.

¹⁷ Voor van bloed afgeleide cellen is naleving van Richtlijn 2002/98 met betrekking tot donatie, verwerving en testen eveneens aanvaardbaar.

Basismaterialen en grondstoffen

31. De bron, oorsprong en geschiktheid van biologische grondstoffen en basismaterialen (bijvoorbeeld cryoprotectanten, voedingscellen, reagentia, kweekmedia, buffers, serum, enzymen, cytokinen, groeifactoren) dienen duidelijk te worden gedefinieerd. Wanneer de noodzakelijke testen veel tijd in beslag nemen, kan het toelaatbaar zijn om basismaterialen te verwerken voordat de testresultaten beschikbaar zijn; het risico van het gebruik van een potentieel falend materiaal en de potentiële impact ervan op andere partijen dient duidelijk te worden begrepen en beoordeeld volgens de QRM principes. In dergelijke gevallen wordt het eindproduct pas vrijgegeven nadat deze tests bevredigende resultaten hebben opgeleverd. De identificatie van alle basismaterialen dient in overeenstemming te zijn met de eisen die gelden voor het stadium van fabricage. Voor biologische geneesmiddelen zijn nadere richtsnoeren te vinden in deel I en bijlage 8 en voor biologische werkzame stoffen in deel II.
32. Het risico op contaminatie van basismaterialen en grondstoffen tijdens het vervoer door de toeleveringsketen dient te worden beoordeeld, met bijzondere nadruk op overdraagbare spongiforme encefalopathie. Er dient ook rekening te worden gehouden met materialen die rechtstreeks in contact komen met de productieapparatuur of het product (zoals de media die worden gebruikt voor experimenten met mediavullingen en smeermiddelen die in contact kunnen komen met het product).
33. Aangezien de risico's van het binnenbrengen van contaminatie en de gevolgen voor het eindproduct ongeacht het fabricagestadium dezelfde zijn, dient de vaststelling van een controlestrategie ter bescherming van het product en de bereiding van oplossingen, buffers en andere toevoegingen te worden gebaseerd op de beginselen en richtsnoeren in de desbetreffende secties van bijlage 1. De controles die nodig zijn voor de kwaliteit van de grondstoffen en basismaterialen en het aseptische fabricageproces zijn van groter belang, met name voor producten waarvoor finale sterilisatie over het algemeen niet mogelijk is. Wanneer een vergunning voor het in de handel brengen of voor klinische proeven voorziet in een toelaatbaar type en niveau van bioburden, bijvoorbeeld in het stadium van de werkzame stof, dient de controlestrategie betrekking te hebben op de middelen waarmee dit binnen de gespecificeerde grenzen wordt gehandhaafd.
34. Indien sterilisatie van basismaterialen en grondstoffen vereist is, dient deze waar mogelijk door hitte te worden uitgevoerd. Zo nodig kunnen ook andere geschikte methoden worden gebruikt om biologisch materiaal te inactiveren (bv. bestraling en filtratie).
35. Vermindering van de bioburden in verband met het verkrijgen van levende weefsels en cellen kan het gebruik van andere maatregelen vereisen, zoals antibiotica in de vroege fabricagestadia. Dit dient te worden vermeden, maar wanneer het nodig is, dient het gebruik ervan te worden gerechtvaardigd en dienen zij te worden verwijderd uit het fabricageproces in het in de vergunning voor het in de handel brengen of voor klinische proeven gespecificeerde stadium.
36. Het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen die gebruikt worden als basismaterialen of grondstoffen dient in overeenstemming te zijn met

Richtlijn 2004/23/EG.¹⁸ Traceerbaarheid voor menselijke weefsels en cellen gebruikt als basismaterialen voor biologische geneesmiddelen dient te worden gehandhaafd van de donor tot de partij van het afgewerkte geneesmiddel. Gepaste regelingen dienen gemaakt te worden tussen de fabrikant en de leverancier van de weefsels en cellen met betrekking tot de overdracht van gezondheidsinformatie van donors die beschikbaar kan worden na de levering van de grondstof en die een impact kan hebben op de kwaliteit of de veiligheid van het daaruit gefabriceerde geneesmiddel.

- (a) Het verkrijgen, doneren en testen ervan in de EU zijn geregeld in Richtlijn 2004/23/EG en de uitvoeringsrichtlijnen van de Commissie. Dergelijke EU-leveringslocaties dienen te beschikken over de nodige goedkeuringen van de nationale bevoegde autoriteit(en) uit hoofde van deze richtlijn, die als onderdeel van het beheer van de grondstofleveranciers dienen te worden geverifieerd.
- (b) Wanneer dergelijke menselijke cellen of weefsels uit derde landen worden ingevoerd, dienen zij te voldoen aan communautaire kwaliteits- en veiligheidsnormen die gelijkwaardig zijn aan die van Richtlijn 2004/23/EG. De vereisten inzake traceerbaarheid, melding van ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen zijn vastgesteld bij Richtlijn 2006/86/EG.
- (c) Er kunnen zich gevallen voordoen waarin de bewerking van cellen en weefsels die als grondstof voor biologische geneesmiddelen worden gebruikt, zal plaatsvinden in weefselinstellingen. Deze bewerkingsstappen, bijvoorbeeld invriezen vallen onder het toepassingsgebied van Richtlijn 2004/23/EG, die voorziet in de behoefte van een verantwoordelijke persoon.
- (d) Weefsels en cellen worden door de verantwoordelijke persoon in de weefselinstelling vrijgegeven voordat zij naar de fabrikant van het geneesmiddel worden verzonden, waarna de normale controle van de grondstof van het geneesmiddel van toepassing is. De testresultaten van alle door de weefselinstelling geleverde weefsels/cellen dienen ter beschikking te staan van de fabrikant van het geneesmiddel. Deze informatie dient te worden gebruikt om gepaste beslissingen te nemen over de scheiding en opslag van materiaal. In gevallen waarin de fabricage dient te worden geïnitieerd voordat de testresultaten van de weefselinstelling worden ontvangen, mogen weefsels en cellen naar de fabrikant van het geneesmiddel worden verzonden, mits er controles in voege zijn om kruiscontaminatie te voorkomen met weefsels en cellen die door de verantwoordelijke persoon in de weefselinstelling zijn vrijgegeven.
- (e) Het vervoer van menselijke weefsels en cellen naar de fabricagelocatie dient te worden gecontroleerd door middel van een schriftelijke overeenkomst tussen de verantwoordelijke partijen. De fabricagelocaties dienen te beschikken over bewijsstukken waaruit blijkt dat de gespecificeerde opslag- en vervoersomstandigheden in acht zijn genomen.
- (f) De traceerbaarheidsvereisten waarmee in weefselinstellingen een begin is gemaakt, dienen te worden gehandhaafd tot aan de ontvanger(s) en vice versa, met inbegrip van materialen die in contact komen met de cellen of weefsels.
- (g) Er dient een technische overeenkomst te worden gesloten tussen de

¹⁸ Voor van bloed afgeleide cellen is naleving van Richtlijn 2002/98 met betrekking tot donatie, verwerving en testen eveneens aanvaardbaar.

verantwoordelijke partijen (bv. fabrikanten, weefselinstellingen, sponsors, vergunninghouders) waarin de taken van elke partij, met inbegrip van de verantwoordelijke persoon en de bevoegde persoon, worden omschreven.

38. Wanneer menselijke of dierlijke cellen in het fabricageproces als voedingscellen worden gebruikt, dient de herkomst, het testen, het vervoer en de opslag op passende wijze te worden gecontroleerd, met inbegrip van de controle op de naleving van de normen met betrekking tot donatie, verkrijgen en testen gelijkwaardig aan deze vastgelegd in Richtlijn 2004/23.

Zaailot en celbanksysteem

39. Om ongewenste drift van eigenschappen die het gevolg kunnen zijn van herhaalde subculturen of meervoudige generaties te voorkomen, dient de productie van biologische geneeskrachtige stoffen en producten verkregen uit microbiële cultuur, celcultuur of vermeerdering in embryo's en dieren, gebaseerd te zijn op een systeem van moeder- en werkviruszaailot en/of celbanken.
40. Het aantal generaties (verdubbelingen, passages) tussen het zaailot of de celbank, de biologische werkzame stof en het eindproduct dient in overeenstemming te zijn met de specificaties in de vergunning voor het in de handel brengen of voor klinische proeven.
41. Als onderdeel van het beheer van de levenscyclus van een product dient de oprichting van zaailoten en celbanken, met inbegrip van de moeder- en werkgeneraties, plaats te vinden onder gepaste aantoonbare omstandigheden. Dit dient een adequaat gecontroleerde omgeving te omvatten ter bescherming van het zaailot en de celbank en het personeel dat ermee omgaat. Tijdens het opzetten van het zaailot en de celbank mag geen ander levend of besmettelijk materiaal (bijvoorbeeld virus, cellijnen of celstammen) gelijktijdig in dezelfde ruimte of door dezelfde personen worden gehanteerd. Voor de stadia voorafgaand aan het voortbrengen van het moederzaailot of de celbank, waarbij alleen de GMP principes mogen worden toegepast, dient documentatie beschikbaar te zijn ter ondersteuning van de traceerbaarheid, met inbegrip van kwesties in verband met componenten die tijdens de ontwikkeling worden gebruikt en die van invloed kunnen zijn op de productveiligheid (bijvoorbeeld reagentia van biologische oorsprong) vanaf de initiële bron en, indien van toepassing, genetische ontwikkeling. Voor vaccins gelden de vereisten van monografie van de Europese Farmacopee 2005;153 „Vaccines for human use“.
42. Na de oprichting van moeder- en werkcelbanken en moeder- en werkzaailoten dienen de quarantaine- en vrijgaveprocedures te worden gevolgd. Dit dient adequate karakterisering en tests voor contaminanten te omvatten. Hun blijvende geschiktheid voor gebruik dient verder te worden aangetoond door de consistentie van de kenmerken en de kwaliteit van de opeenvolgende partijen of producten. Bewijzen van de stabiliteit en de recuperatie van de zaailoten en banken dienen te worden gedocumenteerd en registraties dienen zodanig worden bijgehouden dat een trendbeoordeling mogelijk is.
43. Zaailoten en celbanken dienen zodanig te worden opgeslagen en gebruikt dat de risico's op contaminatie (bijvoorbeeld opgeslagen in de gasfase van vloeibare stikstof in gesloten recipiënten) of wijziging tot een minimum worden beperkt. Controlemaatregelen voor de opslag van verschillende zaailoten en/of cellen in

dezelfde ruimte of apparatuur dienen vermenging te voorkomen en dienen rekening te houden met het besmettelijke karakter van de materialen om kruiscontaminatie te voorkomen.

45. Opslagcontainers dienen te worden verzegeld, duidelijk te worden geëtiketteerd en bij een gepaste temperatuur te worden bewaard. Er dient een inventaris van de voorraad te worden bijgehouden. De opslagtemperatuur dient continu te worden geregistreerd en, indien gebruikt, dient het niveau van de vloeibare stikstof te worden gecontroleerd. Afwijkingen van vastgestelde grenswaarden en genomen corrigerende en preventieve maatregelen dienen te worden geregistreerd.
46. Het is wenselijk om voorraden te splitsen en de gesplitste voorraden op verschillende locaties op te slaan om het risico op totaal verlies tot een minimum te beperken. De controles op dergelijke locaties dienen de in de voorgaande alinea's beschreven garanties te bieden.
47. De opslag- en behandelingsvoorwaarden voor voorraden dienen volgens dezelfde procedures en parameters te worden beheerd. Zodra de containers uit het zaailot-/celbankmanagementsysteem zijn verwijderd, mogen de containers niet teruggestuurd worden naar de voorraad.

Operationele beginselen

48. Bij het beheer van wijzigingen dient, op periodieke basis, rekening te worden gehouden met de effecten, met inbegrip van de cumulatieve effecten van wijzigingen (bijvoorbeeld in het proces) op de kwaliteit, veiligheid en doeltreffendheid van het eindproduct.
49. Kritische operationele (proces)parameters of andere inputparameters die van invloed zijn op de kwaliteit van het product dienen te worden geïdentificeerd, gevalideerd, gedocumenteerd en aantoonbaar binnen de vereisten te worden gehouden.
50. Een controlestrategie voor het binnenbrengen van voorwerpen en materialen in productieruimten dient gebaseerd te zijn op QRM principes. Voor aseptische processen dienen hittebestendige voorwerpen en materialen die een reïne of reïne/ingesloten ruimte binnenkomen, dit bij voorkeur te doen via een autoclaaf met twee uiteinden of een oven. Warmtelabiele voorwerpen en materialen dienen binnen te komen via een luchtsluis met vergrendelde deuren, waar zij aan doeltreffende procedures voor oppervlaktereïning worden onderworpen. Sterilisatie van voorwerpen en materialen elders is aanvaardbaar, mits het gaat om meervoudige verpakkingen, naar gelang van het aantal stadia van binnenbrengen in de reïne ruimte, en deze door middel van een luchtsluis met de gepaste juiste voorzorgsmaatregelen voor ontsmetting van het oppervlak binnenkomen.
51. De groeibevorderende eigenschappen van cultuurmedia dienen geschikt te zijn voor het beoogde gebruik. Indien mogelijk dienen de media ter plaatse te worden gesteriliseerd. Waar mogelijk dient gebruik te worden gemaakt van in-lijn sterilisatiefilters voor routinematige toevoeging van gassen, media, zuren of basen, antischuimmiddelen enz. aan fermentoren.

52. De toevoeging van materialen of culturen aan fermentoren en andere vaten en de bemonstering dienen onder zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden te worden uitgevoerd om contaminatie te voorkomen. Er dient voor te worden gezorgd dat de vaten correct zijn aangesloten wanneer toevoeging of monsterneming plaatsvindt.
53. Het kan nodig zijn om bepaalde productieprocessen (bijvoorbeeld fermentatie) voortdurend te controleren; dergelijke gegevens dienen deel uit te maken van de partijdocumentatie. In geval van continucultuur dient bijzondere aandacht te worden besteed aan de vereisten inzake kwaliteitscontrole die uit dit soort productiemethoden voortvloeien.
54. Centrifugeren en mengen van producten kan leiden tot aerosolvorming en het inperken van dergelijke activiteiten om kruiscontaminatie tot een minimum te beperken is noodzakelijk.
55. Accidentele lozingen, vooral van levende organismen, dienen snel en veilig te worden aangepakt. Gekwalificeerde decontaminatiemaatregelen dienen beschikbaar te zijn voor elk organisme of elke groep van verwante organismen. Wanneer verschillende stammen van afzonderlijke bacteriesoorten of zeer vergelijkbare virussen betrokken zijn, kan het decontaminatieproces met één representatieve stam worden gevalideerd, tenzij er redenen zijn om aan te nemen dat de resistentie tegen het/de betrokken agens/agentia aanzienlijk kan variëren.
56. Indien duidelijk besmet, zoals door morsen of aërosolen, of indien het een potentieel gevaarlijk organisme betreft, dienen de productie- en controlematerialen, met inbegrip van papierwerk, op adequate wijze te worden gedesinfecteerd of dient de informatie op een andere wijze te worden overgedragen.
57. Wanneer tijdens de fabricage een proces van virusinactivatie of -verwijdering wordt uitgevoerd, dienen maatregelen te worden genomen om het risico op hercontaminatie van behandelde producten door niet-behandelde producten te vermijden.
58. Voor producten die worden geïnactiveerd door de toevoeging van een reagens (bijvoorbeeld micro-organismen tijdens de fabricage van vaccins) dient het proces te zorgen voor de volledige inactivering van levende organismen. Naast een grondige vermenging van cultuur en inactiverend materiaal dient rekening te worden gehouden met het contact van alle productcontact oppervlakken die worden blootgesteld aan levende culturen, en waar nodig de overdracht naar een tweede vat.
59. Voor chromatografie wordt een grote verscheidenheid aan apparatuur gebruikt. QRM principes dienen te worden gebruikt om de controlestrategie voor matrices, behuizingen en bijbehorende apparatuur te ontwikkelen wanneer deze worden gebruikt bij de fabricage van campagnes en in omgevingen met meerdere producten. Het wordt afgeraden dezelfde matrix te hergebruiken in verschillende stadia van verwerking. Er dienen aanvaardingscriteria, operationele omstandigheden, regeneratiemethoden, levensduur en ontsmettings- of sterilisatiemethoden van kolommen te worden gedefinieerd.
60. Bij gebruik van bestraalde apparatuur en materialen dient bijlage 12 bij EudraLex, volume 4, te worden geraadpleegd voor verdere richtsnoeren.

61. Er dient een systeem te zijn om de integriteit en sluiting van containers na het vullen te waarborgen wanneer de eindproducten of tussenproducten een bijzonder risico inhouden, evenals procedures om eventuele lekkages of morsen aan te pakken. Bij het vullen en verpakken dienen procedures te worden toegepast om het product binnen gespecificeerde limieten te houden, bijvoorbeeld tijd en/of temperatuur.
62. De werkzaamheden in verband met de behandeling van flacons die levende biologische agentia bevatten dienen zodanig te worden uitgevoerd dat contaminatie van andere producten of het uitstoten van de levende agentia in de werkomgeving of het externe omgeving wordt voorkomen. Bij het beheer van dergelijke risico's dient rekening te worden gehouden met de levensvatbaarheid van dergelijke organismen en de biologische classificatie ervan.
63. Er dient zorgvuldig te werk worden gegaan bij het voorbereiden, bedrukken, opslaan en aanbrengen van etiketten, met inbegrip van eventuele specifieke teksten voor patiënt-specifieke producten of de inhoud op de primaire en buitenverpakking.

In het geval van autologe producten, dienen de unieke patiënt-identificatie en de vermelding „uitsluitend voor autoloog gebruik” op de buitenverpakking of, indien er geen buitenverpakking is, op de primaire verpakking te worden vermeld.
64. De compatibiliteit van etiketten met ultra-lage opslagtemperaturen, bij gebruik van dergelijke temperaturen, dient te worden gecontroleerd.
65. Wanneer de gezondheidsinformatie van donors (mens of dier) beschikbaar komt na het verkrijgen, en die van invloed is op de kwaliteit van het product, dient daarmee rekening te worden gehouden bij procedures voor het terugroepen van producten.

Kwaliteitscontrole

66. Voor het verzekeren van de consistentie van de kwaliteit van biologische werkzame stoffen en geneesmiddelen zijn in-proces controles belangrijker dan voor conventionele producten. In-proces controletesten dienen in een geschikt stadium van de productie te worden uitgevoerd om deze omstandigheden te controleren die van belang zijn voor de kwaliteit van het eindproduct.
67. Wanneer tussenproducten gedurende langere tijd (dagen, weken of langer) kunnen worden opgeslagen, dient de opname in het lopende stabiliteitsprogramma te worden overwogen van partijen van eindproducten partijen gemaakt van materialen die gehouden werden gedurende hun maximale in-proces periode.
68. Bepaalde typen cellen (bijvoorbeeld autologe cellen) kunnen in beperkte hoeveelheden beschikbaar zijn en, indien toegestaan in de vergunning voor het in de handel brengen, kan een gewijzigde test- en bemonsteringsretentiestrategie worden ontwikkeld en gedocumenteerd.
69. Voor cellulaire producten dienen steriliteitstests te worden uitgevoerd op antibioticumvrije celculturen of celbanken om aan te tonen dat er geen bacteriële en schimmelcontaminatie is en om, waar nodig, moeilijk kweekbare organismen op te sporen.

70. Voor biologische geneesmiddelen met een korte houdbaarheid, die voor de toepassing van de bijlage een periode van 14 dagen of minder is, en waarvoor een partijcertificering nodig is voordat alle kwaliteitscontroles van het eindproduct (bv. steriliteitstests) zijn voltooid, dient een passende controlestrategie te worden gevolgd. Dergelijke controles dienen te worden gebaseerd op een beter inzicht in de prestaties van producten en processen en dienen rekening te houden met de controles en eigenschappen van basismaterialen en grondstoffen. De exacte en gedetailleerde beschrijving van de volledige vrijgaveprocedure, met inbegrip van de verantwoordelijkheden van de verschillende personeelsleden die betrokken zijn bij de beoordeling van productie- en analysegegevens, is essentieel. De doeltreffendheid van het kwaliteitsborgingssysteem dient voortdurend te worden beoordeeld, met inbegrip van registers die op zodanige wijze worden bijgehouden dat trendevaluaties mogelijk zijn.

Wanneer testen op eindproducten niet beschikbaar zijn vanwege hun korte houdbaarheidstermijn, dienen alternatieve methoden te worden overwogen om equivalente gegevens te verkrijgen met het oog op de initiële certificering van partijen (bijvoorbeeld snelle microbiologische methoden). De procedure voor de certificering en vrijgave van de partij kan in twee of meer fasen worden uitgevoerd:

- a) beoordeling door één of meer aangewezen personen van de partij verwerkingsgegevens, resultaten van omgevingsmonitoring (indien beschikbaar) die betrekking dienen te hebben op de productieomstandigheden, alle afwijkingen van de normale procedures en de beschikbare analyseresultaten, ter voorbereiding van de initiële certificering door de bevoegde persoon.
- b) beoordeling van de definitieve analyses en andere beschikbare informatie voor de finale certificering door de bevoegde persoon. Er dient een procedure in voege te zijn om de te nemen maatregelen te beschrijven (met inbegrip van de contacten met het klinisch personeel) wanneer testresultaten buiten de specificatie worden verkregen. Dergelijke gebeurtenissen dienen volledig te worden onderzocht en de relevante corrigerende en preventieve maatregelen om herhaling te voorkomen dienen te worden gedocumenteerd.

DEEL B. SPECIFIEKE RICHTSNOEREN INZAKE GESELECTEERDE PRODUCTSOORTEN

B1. VAN DIEREN AFGELEIDE PRODUCTEN¹⁹

Deze richtsnoeren gelden voor dierlijk materiaal, waaronder materiaal afkomstig van inrichtingen zoals slachthuizen. Aangezien de toeleveringsketens uitgebreid en complex kunnen zijn, dienen controles op basis van QRM principes te worden toegepast, zie ook de vereisten van de monografieën van de Europese Farmacopee, met inbegrip van de noodzaak van specifieke tests in bepaalde stadia. Er dient documentatie beschikbaar te zijn om de traceerbaarheid²⁰ van de toeleveringsketen aan te tonen en de duidelijke rollen van de deelnemers in de toeleveringsketen, doorgaans met inbegrip van een voldoende gedetailleerde en actuele proceskaart.

1. Er dienen monitoringsprogramma's te worden opgezet voor dierziekten die van belang zijn voor de menselijke gezondheid. Organisaties dienen rekening te houden met verslagen van betrouwbare bronnen over nationale ziekteprevalentie bij het opstellen van hun beoordeling van risico- en mitigatiefactoren. Tot deze organisaties behoren de Wereldorganisatie voor diergezondheid (OIE, Office International des Epizooties²¹). Dit dient te worden aangevuld met informatie over de programma's voor gezondheidsmonitoring en -controle op nationaal en lokaal niveau, waarbij laatstgenoemde programma's ook de bronnen (bijvoorbeeld het landbouwbedrijf of diervoeder) dienen te omvatten waaruit de dieren afkomstig zijn, alsmede de controlemaatregelen in voege tijdens het vervoer naar de slachthuizen.
2. Wanneer slachthuizen worden gebruikt om dierlijk weefsel te verkrijgen, dient te worden aangetoond dat zij werken volgens normen die gelijkwaardig zijn aan die welke in de EU worden gebruikt. Er dient rekening te worden gehouden met verslagen van organisaties zoals het Voedsel- en Veterinair Bureau²², die nagaan of wordt voldaan aan de vereisten inzake voedselveiligheid en kwaliteits-, veterinaire en fytosanitaire wetgeving binnen de EU en in derde landen die naar de EU exporteren.
3. De controlemaatregelen voor basismaterialen of grondstoffen in inrichtingen zoals slachthuizen dienen passende elementen van een kwaliteitsbeheersysteem te omvatten om een bevredigend niveau van opleiding van de operator, en traceerbaarheid, controle en consistentie van het materiaal te waarborgen. Deze maatregelen kunnen afkomstig zijn van andere bronnen dan EU GMP, maar dienen gelijkwaardige controleniveaus aan te tonen.
4. Er dienen controlemaatregelen voor basismaterialen of grondstoffen in voege te zijn om te voorkomen dat er, naarmate de materialen de fabricage- en toeleveringsketen doorlopen, ingrepen worden uitgevoerd die de kwaliteit van de

¹⁹ Zie ook de monografie vereisten van de Europese Farmacopee, 0333

²⁰ Zie hoofdstuk 5 van Eudralex, Volume 4.

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

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

materialen kunnen beïnvloeden of er dient ten minste bewijs te worden geleverd dat dergelijke activiteiten zijn uitgevoerd. Dit omvat de verplaatsing van materiaal tussen locaties van eerste inzameling, gedeeltelijke en definitieve opzuivering(en), opslaglocaties, hubs, tussenpersonen en bemiddelaars. De details over dergelijke regelingen dienen in het traceerbaarheidssysteem te worden geregistreerd en eventuele inbreuken dienen te worden geregistreerd, onderzocht en maatregelen dienen te worden genomen.

5. Er dienen regelmatig audits te worden uitgevoerd bij de leverancier van het basismateriaal of de grondstof, waarbij wordt nagegaan of de controles voor materialen in de verschillende fabricagefasen worden nageleefd. Kwesties dienen te worden onderzocht in overeenstemming met hun ernst, en er dient volledige documentatie beschikbaar te zijn. Er dienen ook systemen te worden ingevoerd om ervoor te zorgen dat doeltreffende corrigerende en preventieve maatregelen worden genomen.

B2. ALLERGENE PRODUCTEN

Materialen kunnen worden gefabriceerd door extractie uit natuurlijke bronnen of door middel van recombinant-DNA-technologie.

1. Bronmaterialen dienen voldoende gedetailleerd te worden beschreven om een consistente aanvoer te garanderen, bijvoorbeeld de gewone en de wetenschappelijke naam, oorsprong, aard, grenswaarden voor contaminanten, verzamelmethode. Van dieren afgeleid materiaal dient afkomstig zijn uit gezonde bronnen. Voor kolonies (bv. mijten, dieren) die voor de extractie van allergenen worden gebruikt, dienen adequate bioveiligheidscontroles te worden uitgevoerd. Allergene producten dienen onder bepaalde omstandigheden te worden opgeslagen om kwaliteitsverlies tot een minimum te beperken.
2. De productieprocesstappen, waaronder voorbehandeling, extractie, filtratie, dialyse, concentratie of vriesdroogstappen, dienen gedetailleerd te worden beschreven en gevalideerd.
3. De modificatieprocessen voor de fabricage van gemodificeerde allergenextracten (bijvoorbeeld allergeïden, conjugaten) dienen te worden beschreven. Tussenproducten in het fabricageproces dienen te worden geïdentificeerd en gecontroleerd.
4. Allergeenextractmengsels dienen te worden bereid uit afzonderlijke extracten van materialen van één bron. Elk individueel extract dient als één werkzame stof te worden beschouwd.

B3. DIERLIJKE IMMUNOSERUMPRODUCTEN

1. Er dient bijzondere zorg te worden besteed aan de controle van antigenen van biologische oorsprong om de kwaliteit, consistentie en afwezigheid van adventieve agentia te waarborgen. Bij de bereiding van materiaal dat wordt gebruikt om de brondieren te immuniseren (bijvoorbeeld antigenen, dragers van haptenen, adjuvantia, stabiliserende middelen), dient dergelijk materiaal onmiddellijk vóór de immunisatie te worden bewaard in overeenstemming met gedocumenteerde procedures.

2. De inentings-, testbloeding en oogstbloedingsschema's dienen in overeenstemming te zijn met die welke in de vergunning voor het in de handel brengen of voor klinische proeven zijn goedgekeurd.
3. De fabricageomstandigheden voor de bereiding van subfragmenten van antistoffen (bijvoorbeeld Fab of F(ab')₂) en eventuele verdere wijzigingen dienen in overeenstemming te zijn met gevalideerde en goedgekeurde parameters. Wanneer dergelijke enzymen uit verschillende bestanddelen bestaan, dient de consistentie ervan te worden gewaarborgd.

B4. VACCINS

1. Wanneer eieren worden gebruikt, dient de gezondheidsstatus van alle brongroepen die bij de productie van eieren worden gebruikt (ongeacht of het gaat om groepen die vrij zijn van specifieke pathogenen of gezond zijn) te worden gewaarborgd.
2. De integriteit van de containers die worden gebruikt om tussenproducten op te slaan en de bewaartijden dienen te worden gevalideerd.
3. Vaten die geïnactiveerde producten bevatten, mogen niet worden geopend of bemonsterd in ruimten die levende biologische agentia bevatten.
4. De volgorde van de toevoeging van werkzame stoffen, adjuvantia en hulpstoffen tijdens de formulering van een tussen- of eindproduct dient in overeenstemming te zijn met de specificaties.
5. Wanneer organismen met een hoger biologisch veiligheidsniveau (bv. pandemische vaccinstammen) bij de fabricage of het testen dienen te worden gebruikt, dienen passende inperkingsmaatregelen te zijn getroffen. De goedkeuring van dergelijke regelingen dient te worden verkregen van de bevoegde nationale instantie(s) en de goedkeuringsdocumenten dienen voor verificatie beschikbaar te zijn.

B5. RECOMBINANTE PRODUCTEN

1. Procesconditie tijdens de celgroei, eiwituitdrukking en -zuivering dienen binnen gevalideerde parameters te worden gehandhaafd om een consistent product met een gedefinieerde reeks onzuiverheden te waarborgen dat binnen de mogelijkheden van het proces blijft om tot aanvaardbare niveaus te reduceren. Het type cel dat bij de productie wordt gebruikt, kan extra maatregelen vereisen om ervoor te zorgen dat de cel vrij is van virussen. Voor productie met meerdere oogsten dient de periode van continue teelt binnen bepaalde grenzen te blijven.
2. De zuiveringsprocessen voor de verwijdering van ongewenste gastheerceleiwitten, nucleïne-zuren, koolhydraten, virussen en andere onzuiverheden dienen binnen gedefinieerde gevalideerde grenzen te blijven.

B6. PRODUCTEN VAN MONOKLONALE ANTISTOFFEN

1. Monoklonale antistoffen kunnen worden gefabriceerd uit muizen-hybridomen, menselijke hybridomen of door recombinant-DNA-technologie. Om de veiligheid en kwaliteit van het product te waarborgen, dienen controlemaatregelen te worden getroffen die zijn afgestemd op de verschillende broncellen (met inbegrip van voedingscellen indien gebruikt) en materialen die worden gebruikt om de hybridomen/cellijn vast te stellen. Er dient worden geverifieerd of deze binnen de goedgekeurde grenzen liggen. Het vrij zijn van virussen dient bijzondere nadruk krijgen. Er zij op gewezen dat gegevens afkomstig van producten die door hetzelfde fabricagetechnologieplatform zijn gegenereerd, aanvaardbaar kunnen zijn om geschiktheid aan te tonen.
2. De aan het einde van een productiecycclus te controleren criteria en de criteria voor vroegtijdige beëindiging van productiecycli dienen te worden geverifieerd of deze binnen de goedgekeurde grenzen liggen.
3. De fabricageomstandigheden voor de bereiding van subfragmenten van antistoffen (bijvoorbeeld Fab, F(ab')₂, scFv) en eventuele verdere wijzigingen (bijvoorbeeld radio-etikettering, conjugatie, chemische verbindingen) dienen in overeenstemming te zijn met gevalideerde parameters.

B7. TRANSGENE DIERLIJKE PRODUCTEN

De consistentie van grondstoffen uit een transgene bron is waarschijnlijk problematischer dan normaal het geval is bij niet-transgene biotechnologische bronnen. Bijgevolg is er een verhoogde eis om de consistentie van het product van partij tot partij in alle opzichten aan te tonen.

1. Voor de productie van biologische geneesmiddelen mogen verschillende diersoorten worden gebruikt, met inbegrip van hun lichaamsvloeistoffen (bijvoorbeeld melk) voor verzameling en opzuivering. Dieren dienen duidelijk en eenduidig geïdentificeerd te zijn en er dienen back-up regelingen te worden getroffen in geval van verlies van de primaire marker.
2. De huisvesting en verzorging van de dieren dienen zodanig te worden vastgesteld dat de blootstelling van de dieren aan ziekte- en zöonoseverwekkers tot een minimum wordt beperkt. Er dienen gepaste maatregelen te worden genomen om de externe omgeving te beschermen. Er dient een gezondheidsmonitoringsprogramma te worden vastgesteld en alle resultaten dienen te worden gedocumenteerd, elk incident dient te worden onderzocht en het effect ervan op het blijven gebruiken van het dier en op vorige partijen producten dient te worden vastgesteld. Er dient op te worden toegezien dat de therapeutische producten die voor de behandeling van de dieren worden gebruikt, het product niet contamineren.
3. De genealogie van de stichtende dieren tot aan de productiedieren dient te worden gedocumenteerd. Aangezien een transgene lijn zal worden afgeleid van één enkel genetisch stichtend dier, mogen materialen van verschillende transgene lijnen niet worden gemengd.
4. De omstandigheden waaronder het product wordt geoogst, dienen in

overeenstemming zijn met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen of voor klinische proeven. Het oogstschema en de voorwaarden waaronder dieren uit productie mogen worden genomen, dienen te worden uitgevoerd volgens goedgekeurde procedures en binnen erkende aanvaardingslimieten.

B8. TRANSGENE PLANTAARDIGE PRODUCTEN

De consistentie van grondstoffen uit een transgene bron is waarschijnlijk problematischer dan normaal het geval is bij niet-transgene biotechnologische bronnen. Bijgevolg is er een verhoogde eis om de consistentie van het product van partij tot partij in alle opzichten aan te tonen.

1. Naast de in deel A genoemde maatregelen kunnen aanvullende maatregelen nodig zijn om contaminatie van transgene moeder- en werkbanken door vreemd plantaardig materiaal en relevante adventieve agentia te voorkomen. De stabiliteit van het gen binnen gedefinieerde generatieaantallen dient te worden gecontroleerd.
2. Planten dienen duidelijk en eenduidig te worden geïdentificeerd; de aanwezigheid van essentiële plantenkenmerken, met inbegrip van de gezondheidsstatus, in het gehele gewas dient met vastgestelde tussenpozen gedurende de teeltperiode te worden gecontroleerd om te garanderen dat de opbrengst van de gewassen consistent is.
3. Er dienen, waar mogelijk, veiligheidsmaatregelen voor de bescherming van gewassen te worden vastgesteld, zodat de blootstelling aan contaminatie door microbiologische agentia en kruiscontaminatie met niet-verwante planten tot een minimum wordt beperkt. Er dienen maatregelen te worden genomen om te voorkomen dat materialen zoals pesticiden en meststoffen het product contamineren. Er dient een monitoringsprogramma te worden opgesteld en alle resultaten dienen te worden gedocumenteerd, elk incident dient te worden onderzocht en het effect ervan op de voortzetting van het gewas in het productieprogramma dient te worden vastgesteld.
4. Er dient bepaald te worden onder welke voorwaarden planten uit productie mogen worden genomen. Er dienen aanvaardingsgrenzen te worden vastgesteld voor materialen (bijvoorbeeld gastheereiwitten) die het zuiveringsproces kunnen verstoren. Er dient te worden gecontroleerd of de resultaten binnen de goedgekeurde grenzen liggen.
5. De omgevingsomstandigheden (temperatuur, regen) die van invloed kunnen zijn op de kwaliteitskenmerken en de opbrengst van het recombinante eiwit, vanaf het moment van aanplant, doorheen de teelt tot aan de oogst, en de tussentijdse opslag van geoogste materialen dienen te worden gedocumenteerd. Bij het opstellen van dergelijke criteria dient rekening te worden gehouden met de beginselen in documenten als de 'Guideline on Good Agricultural and Collection Practice for Starting Materials of Herbal origin'²³ van het Comité voor kruidengeneesmiddelen.

²³ Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005

VERKLARENDE WOORDENLIJST BIJ BIJLAGE 2.

Invoegingen worden alleen opgenomen wanneer de termen in bijlage 2 worden gebruikt en nadere toelichting behoeven. Als een definitie reeds bestaat in wetgeving of in andere bronnen, wordt er een verwijzing naar opgenomen. Naast deze verklarende woordenlijst is, tenzij anders aangegeven, de GMP verklarende woordenlijst in EudraLex, deel 4²⁴, van toepassing.

Werkzame stof. Zie artikel 1 (3a) van Richtlijn 2001/83/EG.

Adjuvans. Een chemische of biologische stof die de immunrespons tegen een antigeen verbetert.

Allergoïden. Allergenen die chemisch worden gewijzigd om de IgE-reactiviteit te verminderen.

Antigenen. Stoffen (bijvoorbeeld toxines, vreemde eiwitten, bacteriën, weefselcellen) die specifieke immunreacties kunnen veroorzaken.

Antistof. Eiwitten geproduceerd door de B-lymfocyten die zich binden aan specifieke antigenen. Antilichamen kunnen worden onderverdeeld in twee hoofdtypen op basis van belangrijke verschillen in hun productiemethode:

Monoklonale antistoffen (MAb). Homogene antilichamen populatie die wordt verkregen uit één enkele kloon van lymfocyten of door recombinante technologie en die zich binden aan één enkel epitoom.

Polyklonale antistoffen. Afkomstig van een reeks lymfocytenklonen, geproduceerd bij mens en dier als reactie op de epitopen van de meeste niet-eigen moleculen.

Ruimte. Een specifieke reeks kamers binnen een gebouw die verband houdt met de fabricage van één of meerdere producten en die een gemeenschappelijke luchtbehandelingsunit heeft.

Bioburden. Het gehalte en type (al dan niet kwalijk) van micro-organismen in basismateriaal, media, biologische stoffen, tussenproducten of producten. Wordt als contaminatie beschouwd wanneer het niveau en/of type hoger is dan de specificaties.

Biologisch geneesmiddel. Zie de derde paragraaf onder punt 3.2.1.1.b. van Deel I van Bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG.

Biologisch veiligheidsniveau (BSL). De inperkingsomstandigheden die vereist zijn om veilig om te gaan met organismen met verschillende gevaren, gaande van BSL1 (laagste risico, veroorzaakt waarschijnlijk geen ziekten bij de mens) tot BSL4 (hoogste risico, veroorzaakt ernstige ziekten, het is waarschijnlijk dat het zich verspreidt en er is geen effectieve profylaxe of behandeling beschikbaar).

Fabricage per campagne. De fabricage van een reeks partijen van hetzelfde product na elkaar in een bepaalde periode, gevolgd door strikte naleving van aanvaarde controlemaatregelen, voordat naar een ander product wordt overgegaan. De producten worden niet tegelijkertijd gefabriceerd, maar kunnen op dezelfde apparatuur worden gefabriceerd.

²⁴ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf. (NL vertaling zie website FAGG)

Celbank. Een verzameling van geschikte recipiënten waarvan de inhoud van uniforme samenstelling is, die onder bepaalde voorwaarden worden opgeslagen. Elk recipiënt vertegenwoordigt een aliquot van één enkele pool van cellen.

Voorraad cellen. Primaire cellen die zijn uitgebreid tot een bepaald aantal cellen dat wordt gealiquoteerd en als grondstof wordt gebruikt voor de productie van een beperkt aantal partijen van een geneesmiddel op basis van cellen.

Gesloten systeem. Wanneer een geneesmiddelenstof of product tijdens de fabricage niet wordt blootgesteld aan de onmiddellijke omgeving van de ruimte.

Ingeperkt gebruik. Zie artikel 2(c), van Richtlijn 2009/41/EG voor alle genetisch gemodificeerde organismen.

Doelbewuste vrijgave. Zie artikel 2(3), van Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste vrijgave van genetisch gemodificeerde organismen in de omgeving en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad.

Hulpstof. Zie artikel 1(3b) van Richtlijn 2001/83/EG.

Ex-vivo. Wanneer procedures worden uitgevoerd op weefsels of cellen buiten het levende lichaam en nadien terug in het levende lichaam worden gebracht.

Voedingscellen. Cellen die worden gebruikt in co-cultuur om pluripotente stamcellen in stand te houden. Voor menselijke embryonale stamcelcultuur omvatten de typische voedingslagen onder meer embryonale fibroblasten van muizen of menselijke embryonale fibroblasten die zijn behandeld om te voorkomen dat ze worden gedeeld.

Gen. Een sequentie van DNA die codeert voor één (of meer) eiwit(ten).

Genetisch gemodificeerd organisme (GMO). Zie artikel 2(2), van Richtlijn 2001/18/EG.

Hapteen. Een molecule met een laag moleculair gewicht dat op zichzelf geen antigeen is, tenzij geconjugeerd met een „dragermolecule”.

Hybridoma. Een onsterfelijke cellijn die de gewenste (monoklonale) antilichamen afscheidt en typisch ontstaat door fusie van B-lymfocyten met tumorcellen.

Tussenproduct. Zie definities in de GMP verklarende woordenlijst en in deel II.

In-vivo. Procedures uitgevoerd bij levende organismen.

Terugkijkprocedure. Gedocumenteerde procedure om biologische geneeskrachtige stoffen of producten te traceren die door het gebruik of de incorporatie van dierlijke of menselijke materialen nadelig kunnen worden beïnvloed, wanneer deze materialen niet slagen voor vrijgavetests door de aanwezigheid van een of meer contaminerende stoffen of wanneer bij het brondier of de menselijke donor zorgwekkende omstandigheden aan het licht komen.

Moedercelbank (MCB). Een aliquot van één enkele pool van cellen die in het algemeen onder gedefinieerde omstandigheden uit de geselecteerde celkloon is bereid, in meerdere recipiënten is verdeeld en onder bepaalde voorwaarden is opgeslagen. De MCB wordt gebruikt om alle werkcelbanken af te leiden. **Master virus zaailot (MVS)** - zoals hierboven, maar met betrekking tot virussen. **Transgene moedercelbank** - zoals hierboven, maar voor transgene planten of dieren.

Monosepsis/axenisch. Een enkel organisme in cultuur dat niet besmet is met een ander organisme.

Faciliteit waar meerdere producten worden gefabriceerd. Een voorziening waar, gelijktijdig of in campagnes, een reeks verschillende biologische geneeskrachtige stoffen en producten worden gefabriceerd en waar de apparatuur al dan niet aan specifieke stoffen of producten is gewijd.

Plasmide. Een plasmide is een stukje DNA dat gewoonlijk in een bacteriële cel aanwezig is als een cirkelvormig geheel dat van het celchromosoom is gescheiden; het kan door moleculaire biologie technieken worden gewijzigd, uit de bacteriële cel worden gezuiverd en worden gebruikt om zijn DNA naar een andere cel over te dragen.

Basismaterialen. Zie de 4^{de} paragraaf van punt 3.2.1.1.b. van deel 1 van bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG.

Verantwoordelijke persoon. De in overeenstemming met artikel 17 van Richtlijn 2004/23/EG aangeduide persoon.

Somatische cellen. Andere cellen dan voortplantingscellen (kiemcellen) die het lichaam van een mens of dier vormen. Deze cellen kunnen autologe (van de patiënt), allogene (van een andere mens) of xenogene (van dieren) somatische levende cellen zijn, die ex vivo gemanipuleerd of veranderd zijn, die bij de mens dienen worden toegediend om een therapeutische, diagnostische of preventieve werking te verkrijgen.

Vrij van specifieke pathogenen. Dierlijk materiaal (bijv. van kippen, embryo's of celculturen) dat wordt gebruikt voor de productie of kwaliteitscontrole van biologische geneesmiddelen die afkomstig zijn van groepen (bijv. kuddes) dieren die vrij zijn van specifieke pathogenen. Dergelijke groepen of kuddes worden gedefinieerd als dieren die een gemeenschappelijke omgeving delen en hun eigen verzorgers hebben die geen contact hebben met groepen die niet vrij zijn van deze specifieke pathogenen.

Grondstoffen. Zie de 1^e en 2^{de} paragraaf van punt 3.2.1.1.b van Deel 1 van Bijlage I bij Richtlijn 2001/83/EG.

Transgeen. Een organisme dat een vreemd gen bevat in zijn normale genetische component voor de expressie van biologische farmaceutische materialen.

Werkcelbank (WCB). Een homogene pool van micro-organismen of cellen, die gelijkmatig is verdeeld over een aantal recipiënten die zijn afgeleid van een MCB en op zodanige wijze worden opgeslagen dat de stabiliteit is gewaarborgd en bij de productie wordt gebruikt. **Werk virus zaaiot** (WVS) - zoals hierboven, maar met betrekking tot virussen, **transgene werkcelbank** - zoals hierboven, maar voor transgene planten of dieren.

Zoönose. Dierziekte die op mensen kan worden overgedragen.