



NCF: Nuevo anexo 2. Fabricación de medicamentos biológicos

Cristina Gómez-Chacón Galán
Departamento de Inspección
y Control de Medicamentos



La fabricación de medicamentos biológicos implica determinadas consideraciones específicas debido a la naturaleza de los productos y de los procesos

La forma en que se producen, controlan y administran los medicamentos biológicos hacen necesarias precauciones particulares



Justificación de la revisión del Anexo 2

El rápido desarrollo en el campo de los productos biológicos, el incremento de varios tipos de productos como los productos transgénicos así como medicamentos de terapias avanzadas requería una nueva legislación y cambios en la Guía de NCF para cumplir los requisitos:

Art. 5 del Reglamento 1394/2007 sobre terapias avanzadas “La Comisión, previa consulta a la Agencia, establecerá directrices acordes con las NCF y específicas para los medicamentos de terapia avanzada”

Directiva 2009/120/EC (modificando la Directiva 2001/83) establece requisitos específicos de los medicamentos de terapia avanzada.



El Anexo 2 ha sido revisado teniendo en cuenta los avances en la ciencia, tecnología, legislación y conceptos actualizados de fabricación, así como la reestructuración de la Guía en dos partes.



Document History	
Concept Paper published	May 2005
Pre-consultation of Biologics Working Party	April 2007
Draft agreed by GMDP Inspectors Working Group	July 2007
First public consultation	March 14, 2008
Draft agreed by GMDP Inspectors Working Group	March 3, 2010
Second public consultation	July 15, 2010
Final text agreed by GMP/GDP Inspectors Working Groups	September 12, 2011
Adopted by European Commission	September 6, 2012
Deadline for coming into operation	January 31, 2013

Se han incorporado comentarios procedentes de dos consultas públicas, del GMDP Inspectors Working Group, del Biologics Working Party (BWP) y de otros grupos de la EMA como el involucrado en ATMPs.



Estructura

El anexo original se ha reestructurado:

Parte A: Directrices generales sobre:

- ❖ fabricación de sustancias biológicas
- ❖ medicamentos biológicos

Parte B: Se ha creado para proporcionar nuevas directrices adicionales para determinados tipos de sustancias biológicas y medicamentos biológicos (10 secciones).

Glosario: Se ha añadido para definir los términos técnicos o frases utilizados en el anexo.



Nuevo Anexo 2: Aspectos clave del cambio (I)

Parte A (Guía general)

- ❖ Un **cambio del título** para reflejar las nuevas directrices sobre la “fabricación de sustancias activas biológicas” (Parte II) al mismo tiempo que se mantiene la guía relativa a medicamentos biológicos”.
- ❖ Introducción de una **tabla** que proporciona una **guía ilustrativa** sobre el alcance del Anexo. La tabla se basa en la tabla que figura en la Parte II.
- ❖ Adición de un texto sobre la necesidad o no de **instalaciones dedicadas**, en línea con la revisión de las directrices de la FDA sobre la fabricación de vacunas vivas y organismos formadores de esporas.
- ❖ Introducción de las particularidades relativas a **ATMPs**



Nuevo Anexo 2: Aspectos clave del cambio (II)

Parte A: Guía general

- ❖ Incorporación de un nuevo texto sobre la certificación y liberación de lotes de productos con un **periodo de validez corto**.
- ❖ Introducción de un nuevo texto para aclarar los requisitos de las etapas no estériles y estériles durante la fabricación, con **referencias cruzadas al Anexo 1 de las NCF**.
- ❖ Inclusión de una directriz sobre el punto de inicio de las NCF, cuando los **principios de las NCF sean aplicables**. Principamente en el contexto de productos de origen animal y establecimiento de los bancos de células. En principio, estas etapas y sitios de fabricación iniciales no serán inspeccionados.



Nuevo Anexo 2: Aspectos clave del cambio (III)

Parte A: Guía general

- ❖ Destaca la aplicación de los principios de QRM y la “estrategia de control” para:
 - Diseñar instalaciones.
 - Clasificación ambiental y establecer el programa de monitorización ambiental.
 - Diseñar los equipos de producción.
 - Definir la aceptación de instalaciones multiproducto.
 - Asegurar la robustez del proceso.
 - Prevenir o minimizar el riesgo de aumento de la carga biológica y los metabolitos y endotoxinas asociados durante el proceso.
 - Evitar la contaminación cruzada entre donantes en ATMPs.

- ❖ Apoya la utilización de materiales de un solo uso, medidas de ingeniería y sistemas cerrados de producción como soluciones técnicas de control de la contaminación cruzada.



Parte B. Guía específica para productos especiales

- B1. Productos procedentes de fuentes animales
- B2. Productos alergenicos
- B3. Inmunosueros animales
- B4. Vacunas
- B5. Productos recombinantes
- B6. Anticuerpos monoclonales
- B7. Productos a base de animales transgénicos
- B8. Productos a base de plantas transgénicas
- B9. Productos de terapia génica
- B10. Productos de terapia celular somática y xenogénica y productos de ingeniería tisular



Nuevo Anexo 2: Aspectos clave del cambio (IV)

Parte B: Guía específica para productos especiales

- ❖ Se ha introducido una sección sobre **productos** de **origen animal** como resultado de los incidentes con heparina, sin embargo esta sección no es específica para la heparina, ni para los productos procedentes de China.
- ❖ Existen 2 secciones sobre **medicamentos de terapias avanzadas**, **terapia génica** y **terapia celular somática y xenogénica**, con el objetivo de cumplir los requisitos del artículo 5 del Reglamento de ATMPs sobre la necesidad de proporcionar unas directrices específicas sobre las NCF de ATMPs.
- ❖ En la sección sobre terapia celular somática / productos xenogénicos se han incorporado los requisitos de los productos elaborados mediante **ingeniería de tejidos** y se encuentra en línea con el enfoque de la Directiva 2009/120/EC.

Los **métodos** utilizados en la **fabricación** de sustancias y medicamentos biológicos son un **factor crítico** a la hora de diseñar unas **directrices** adecuadas.

Existen dos aspectos del alcance de este anexo:



❖ **Fase de la fabricación**

- para la fabricación de **sustancias biológicas** activas hasta el momento inmediatamente anterior a su esterilización, las directrices aplicables son las de la **Parte II**.
- Las pautas para los pasos siguientes de la fabricación de **medicamentos biológicos** están cubiertos en la **Parte I**.
- Para ciertos tipos de productos (por ejemplo medicamentos de terapia avanzada de origen celular) todas las fases de la fabricación deben ser llevadas a cabo **asépticamente** (**Anexo 1**).

❖ **Tipo de producto**

Este anexo proporciona una guía para el rango completo de todos los productos y medicamentos definidos como biológicos.



Tabla 1: Guía ilustrativa de actividades de fabricación dentro del ámbito del anexo 2

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins, allergen extract, ATMPs <i>immunosera,</i>	Collection of plant, organ, tissue or fluid ⁹	Cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB ¹⁰ , WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling
3. Biotechnology - fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines Gene Therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and / or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling
4. Animal sources: transgenic	Recombinant proteins, ATMPs	Master and working transgenic bank	Collection, cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation, purification and modification	Formulation, filling
5. Plant sources: transgenic	Recombinant proteins, vaccines, allergen	Master and working transgenic bank	Growing, harvesting ¹¹	Initial extraction, isolation, purification, modification	Formulation, filling
6. Human sources	Urine derived enzymes, hormones	Collection of fluid ¹²	Mixing, and/or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling
7. Human and / or animal sources	Gene therapy: genetically modified cells	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ¹⁴	Manufacture vector ¹³ and cell purification and processing,	Ex-vivo genetic modification of cells, Establish MCB, WCB or cell stock	Formulation, filling
	Somatic cell therapy	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ¹⁴	Establish MCB, WCB or cell stock	Cell isolation, culture purification, combination with non-cellular components	Formulation, combination, fill
	Tissue engineered products	Donation, procurement and testing of starting tissue / cells ¹⁴	Initial processing, isolation and purification, establish MCB, WCB, primary cell stock	Cell isolation, culture, purification, combination with non-cellular components	formulation, combination, fill

Increasing GMP requirements





Alcance Anexo 2 (I)

Fase de fabricación y tipo de producto, se muestran en la Tabla dando ejemplos que puedan ayudar a los fabricantes a definir los requisitos para sus productos.

- La tabla es meramente ilustrativa y no pretende describir con precisión el alcance.
- La inclusión de algunas **fases tempranas de la fabricación (por ejemplo, recolección de tejidos en mataderos)** en el ámbito de aplicación del presente anexo **no significa que deban ser objeto de inspecciones oficiales rutinarias por parte de las autoridades.**
- Los **antibióticos** no están definidos o considerados como productos biológicos; pero si en algún paso de la fabricación tiene lugar un proceso biológico, puede ser necesaria la aplicación de este Anexo.
- Las directrices para productos **derivados de sangre humana** fraccionada o plasma se encuentra en el Anexo 14.
- Las directrices para productos derivados de **plantas no transgénicas** se encuentran recogidas en el Anexo 7.



Alcance Anexo 2 (II)

- En línea con la tabla correspondiente de la Parte II de la Guía, el nivel de exigencia de NCF va aumentando desde las fases iniciales de fabricación de los medicamentos biológicos hasta las últimas etapas, pero que los **principios básicos de NCF deben cumplirse siempre.**
- Las diferencias entre ambas tablas (por ejemplo, punto de inicio de las GMP) tuvo muchos comentarios durante las consultas:
 - se basa en el hecho de que los Anexos de la Guía de Normas **tienen un alcance distinto a la Parte II.**
 - **se debe a los casos relacionados con heparina** (Contaminación de heparina procedente de China con condroitín sulfato, que ha causado muertes y efectos secundarios en U.S.A. en 2008).

• **Anexo 2**

Origen animal/vegetal : no transgénico

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
1. Animal or plant sources: non-transgenic	Heparins, insulin, enzymes, proteins allergen extract, ATMPs immunosera,	Collection of plant, organ, tissue or fluid ⁹	Cutting, mixing, and / or initial processing	Isolation and purification	Formulation, filling

• **Parte II**

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging

Increasing GMP requirements

• **Anexo 2**

Virus o bacterias / fermentación /cultivo celular

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
2. Virus or bacteria / fermentation / cell culture	Viral or bacterial vaccines; enzymes, proteins	Establishment & maintenance of MCB ¹⁰ , WCB, MVS, WVS	Cell culture and/or fermentation	Inactivation when applicable, isolation and purification	Formulation, filling

^P
• **Parte II_a**

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
“Classical” Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging





• Anexo 2

Biotechnología: fermentation /cell culture

Type and source of material	Example product	Application of this guide to manufacturing steps shown in grey			
3. Biotechnology - fermentation/ cell culture	Recombinant products, MAb, allergens, vaccines Gene Therapy (viral and non-viral vectors, plasmids)	Establishment & maintenance of MCB and WCB, MSL, WSL	Cell culture and / or fermentation	Isolation, purification, modification	Formulation, filling

• Parte II

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Biotechnology : fermentation/ cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging

Increasing GMP requirements





Partes y anexos de la Guía NCF aplicables a la fabricación de medicamentos biológicos

Anexo 2, junto con otros anexos de la Guía de NCF, proporciona **orientación complementaria** a la contenida en las Partes I y II de dicha Guía.

- **Parte I:** Requisitos básicos de NCF de medicamentos
- **Parte II:** Requisitos de NCF de sustancias activas
- **Anexo 1:** Fabricación de medicamentos Estériles
- **Anexo 2:** Fabricación de medicamentos biológicos para uso humano
- **Otros anexos específicos:** Anexos 8, 11, 13, 15, 16,19, 20



Diferencias con respecto a los medicamentos convencionales que se fabrican utilizando técnicas físicas y químicas capaces de un elevado grado de consistencia

- Variabilidad proceso productivo.
- Riesgo de contaminación microbiológicas.
- Especificaciones de esterilidad o bioburden (MA, Ph Monografías).
- Control por técnicas Biológicas.





Variabilidad proceso productivo

producción de medicamentos biológicos



uso de procesos y materiales biológicos
con una variabilidad inherente

(cultivo de células o la extracción de material a partir de organismos vivos)



rango y naturaleza de subproductos obtenidos variables



análisis de gestión de riesgos (QRM)
(especialmente importante para esta clase de productos)



Desarrollo de la estrategia de control a lo largo de las diferentes fases de todo el proceso de fabricación



minimizar la variabilidad
reducir la probabilidad de contaminación microbiológica
reducir probabilidad de contaminación cruzada

Riesgo de contaminación microbiológica

Materiales y condiciones de fabricación de procesos de cultivo de células específicas y microorganismos



favorecen el crecimiento
proporcionan oportunidad de crecimiento
de contaminantes microbianos extraños



muchos productos están limitados en su capacidad
para soportar un amplio rango de técnicas de purificación
(especialmente aquéllas destinadas a inactivar
o eliminar contaminantes virales adventicios)



puntos clave para minimizar el riesgo de contaminaciones



diseño de los procesos, equipos, instalaciones, maquinaria
condiciones de preparación y adición de tampones y reactivos
toma de muestras
formación de los operarios



Materiales de partida con requerimientos microbiológicos

material biológico que no pueda ser esterilizado

(por ejemplo, por filtración)



proceso realizado asépticamente
para minimizar la incorporación de contaminantes



medidas para reducir de forma significativa el riesgo de contaminación accidental y de contaminaciones cruzadas



controles y monitorización de ambiente adecuados
limpieza in-situ y sistemas de esterilización/desinfección
uso de sistemas cerrados

Las especificaciones relacionadas con productos biológicos (monografías de las Farmacopeas, autorizaciones de comercialización, autorizaciones de ensayos clínicos) indicarán cuándo y en qué fase las sustancias y materiales deberán tener un nivel definido de carga microbiana o deberán ser estériles.

Variabilidad técnicas de control de calidad

El control implica habitualmente **técnicas analíticas biológicas**, que normalmente presentan una **mayor variabilidad** que las determinaciones físico-químicas:

- ❖ es crucial que el **proceso de fabricación** sea robusto
- ❖ los **controles en proceso** cobran una especial importancia en la fabricación de productos y medicamentos biológicos

Los medicamentos y productos biológicos deben cumplir con la última versión de la **Guía para la minimización del riesgo de transmisión de agentes de encefalopatía espongiforme animal** a través de medicamentos de uso humano y veterinario.





Instalaciones y equipos:

Hay 4 aspectos críticos a considerar:

- A. Control ambiental
- B. Control de contención biológica
- C. Control de la contaminación cruzada
- D. Control de la limpieza, desinfección y eliminación de efluentes y residuos.





Instalaciones y equipos (I)

❖ A. Control ambiental de partículas no viables y contaminación microbiológica

- El programa de monitorización ambiental debe ser complementado con la inclusión de métodos para la detección de la presencia de microorganismos específicos (organismos huésped, hongos, levaduras, anaerobios, etc.), cuando así lo indique el proceso del análisis de gestión de riesgos.
- En las instalaciones de fabricación y almacenamiento deben establecerse clasificaciones de ambiente y de procesos para evitar la contaminación de los productos.
- La prevención es más adecuada que la detección y eliminación.
- Cuando los procesos no son cerrados, deben existir medidas conformes a los principios del análisis de gestión de riesgos, incluyendo controles de ingeniería y ambientales.

❖ B. Areas dedicadas

- Se deben usar áreas de producción dedicadas para la fabricación de organismos patógenos y para el manejo de células vivas capaces de resistir en el ambiente de fabricación (es decir, nivel de bioseguridad 3 ó 4).
- La necesidad de utilizar áreas dedicadas para la realización de las operaciones de acabado (secundarias) ha de ser evaluado.

Instalaciones y equipos (II)

❖ C. Instalaciones multi-producto: decisión basada en

- ❖ Conocimiento de las características de todas las **células**, **organismos** y cualquier **agente adventicio manipulados** dentro de una misma instalación.
- ❖ Medidas para evitar que **organismos vivos** y **esporas** accedan a equipos y áreas o que persistan en el ambiente.
- ❖ **Medidas de prevención de la contaminación cruzada** que sean parte de un programa efectivo de control :
 - utilización de **materiales de un solo uso**.
 - medidas de ingeniería, como el uso de **sistemas cerrados**
 - **control ambiental específico** para el **microorganismo fabricado** en las **zonas adyacentes**.
 - **medidas de contención**.
 - procedimiento de **limpieza** y **sanitización** de organismos y esporas debe ser **validado**.
 - fabricación **por campañas**.



Posibilidad de **fabricación simultánea** de **múltiples lotes de pequeño tamaño** a partir de **diferentes materiales de partida (células)**.



Animales (I)

❖ **Fabricación:**

En la **fabricación de un gran número de medicamentos o materiales de partida biológicos** se utiliza un amplio rango de **especies animales**.

– Tipos de **fuentes**:

- **Grupos vivos, rebaños, manadas:** vacuna de la polio (monos), inmunosueros para venenos de serpiente y tétanos (caballos, ovejas y cabras), alérgenos (gatos), vacuna de la rabia (conejos, ratones y hamsters), productos transgénicos (cabras, vacas).
- **Derivados post-mortem de células y tejidos animales y de establecimientos como mataderos:** células xenogénicas de tejidos y células animales, células nutrientes para favorecer el crecimiento de algunos medicamentos de terapias avanzadas, materiales para enzimas procedentes de mataderos, anticoagulantes y hormonas (ovejas y cerdos).

❖ **Control de calidad:**

- * **Ensayos genéricos** : pirógenos (conejos).
- * **Ensayos específicos** de potencia: vacuna de la tosferina (ratones), vacuna BCG (conejos de Indias).



Animales (II)

Resalta la importancia de:

- **Controlar las infecciones:**
 - Cumplir con las regulaciones sobre la **EET**.
 - **Prevenir y monitorizar** infecciones (**patógenos específicos** según PhE) de la fuente animal de origen o donantes
 - **Monitorizar** otros **agentes adventicios** (zoonosis, enfermedades de origen animal).

- **Asegurar la trazabilidad del material biológico con el donante:**
 - Desde la fuente animal original a la creación del transgénico, para **productos fabricados a partir de animales transgénicos**.

- **Implantar un sistema de identificación del material para evitar la confusión:**
 - **Sistema de identificación** de animales, agentes biológicos y ensayos realizados.



Documentación (I)

❖ Especificaciones materiales biológicos de partida:

* Documentación adicional sobre la fuentes, origen, método de fabricación y controles aplicados, en particular controles microbiológicos.



❖ Definición de lote en ATMPs:

- Algunos tipos de productos (células somáticas) necesitan definir qué materiales constituyen un lote.
- En el caso de donaciones autólogas y cruzadas, los diferentes productos fabricados deben ser considerados como un lote.



Documentación (II)

- ❖ **Trazabilidad / Periodo de retención del registro de trazabilidad en ATMPs**
- Cuando se usan **donantes de tejidos o células humanas**, se requiere la trazabilidad completa desde los materiales de partida y las materias primas, incluyendo todas aquellas sustancias que entren en contacto con las células o los tejidos.
- Trazabilidad incluye la **confirmación** de la **recepción** de los productos en el punto de uso.
- El **registro de la trazabilidad** debe conservarse durante **30 años** a partir de la fecha de caducidad del producto, especialmente para **donaciones cruzadas** .



- **Producción :**

- Destaca la importancia de la **PQR** para **reducir la variabilidad** del proceso y **reforzar la reproductividad** del mismo.

- Vuelve a destacar la “**estrategia de control**” para :

- Asegurar la robustez del proceso,

- Prevenir o minimizar el riesgo de aumento de la carga biológica , los metabolitos y endotoxinas asociadas.

- Evitar la contaminación cruzada entre donantes en ATMPs.

- **Sistema de lote de siembra y de banco de células:**

referencia a la aplicación de la Parte II de la Guía para estadios anteriores a la creación del banco de células



Materiales de partida y medios biológicos derivados de :



Materiales de partida de origen animal

(crioprotectores, células nutritivas, tejidos, reactivos, medios de cultivo, tampones, sueros, enzimas, citoquinas, factores de crecimiento, bacterias, virus)

1. **“Trazabilidad total”** incluyendo la cadena de distribución, la fabricación y el control
 - ❖ **Definirse** claramente la **fuentes, origen e idoneidad**
 - ❖ **Establecer medidas de control basadas en QRM** para prevenir intervenciones que puedan afectar a **la calidad** y el **riesgo de contaminación**
2. **Especificaciones de los materiales de partida**
 - ❖ Requisitos de las **monografías de la Farmacopea Europea**
 - ❖ Necesidad del **control de la carga microbiana** (antibióticos para reducir carga microbiana durante la obtención de **células y tejidos vivos**).
3. Importancia de conocer **la sanidad de los animales de procedencia** de las materias primas, incluyendo la trazabilidad hasta el matadero.
4. Necesidad de realizar **“auditorías”** regulares a los proveedores de las materias primas”



Control de calidad

- Los controles durante el proceso garantizan la consistencia de la calidad de los medicamentos biológicos.
- Inclusión en el programa de estabilidad en curso de los productos terminados fabricados con intermedios almacenados durante su periodo máximo.
- Estrategia modificada de ensayo y conservación de muestras para células autólogas usadas en ATMPs, que sólo están disponibles en cantidades limitadas.
- Para ATPMs, ensayos de esterilidad en cultivos de células o bancos de células libres de antibiótico.
- Para los productos con un periodo de validez corto, se permite la liberación en dos etapas, con una adecuada estrategia de control.



Conclusión

El nuevo anexo 2 es el marco legal que permite abordar la producción de una amplia gama de productos biológicos, teniendo en cuenta los últimos avances tecnológicos y con la aplicación de una aproximación científica basada en la estrategia de control de riesgos.



Muchas gracias

**Departamento de Inspección y Control de Medicamentos
Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios**