

OCABR/OBPR – kontrola i zwalnianie serii produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych

Bogumił Biernacki, Jakub Szumiło, Dorota Krasucka

z Zakładu Farmacji Weterynaryjnej – Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Produkty lecznicze weterynaryjne immunologiczne – szczepionki weterynaryjne – są szeroko stosowane do zapobiegania wielu chorobom zwierząt domowych, hodowlanych i dzikich. Szczepionki weterynaryjne odgrywały i nadal odgrywają ważną rolę w ochronie zdrowia zwierząt, zmniejszając ich cierpienie, umożliwiają wydajną produkcję oraz znacznie zmniejszają zapotrzebowanie na antybiotyki w terapii (1). Produkty te, zanim trafią do obrotu, podlegają ścisłym procedurom kontroli oraz pozwoleniom na dopuszczenie do stosowania. Kontrola jakości przed wprowadzeniem szczepionki na rynek jest przeprowadzana przez producenta lub zlecana przez instytucje do tego celu powołane, zatwierdzonemu laboratorium kontroli leków (Official Medicines Control Laboratory – OMCL). Bez tych kontroli pacjenci i użytkownicy tych produktów mogliby być narażeni na produkty wadliwe jakościowo. Zwalnianie serii produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych do stosowania możliwe jest po sprawdzeniu zgodności z wymogami przez upoważnione instytucje. Obowiązujące wytyczne dla szczepionek weterynaryjnych określone są w szczegółowych monografiach produktów specjalistycznych Farmakopei Europejskiej i Farmakopei Polskiej, które opisują podstawowe wymagania jakości, procesy wytwarzania, etapy kontroli procesu, zakres kontroli oraz metody badań (2, 3, 4).

Prace nad europejskimi ramami prawnymi dotyczącymi weterynaryjnych produktów leczniczych rozpoczęły się w 1965 r. wraz z przyjęciem dyrektywy 65/65/EWG, która nakłada obowiązek wydawania

OCABR/OBPR – control and batch release of immunological veterinary medicinal products

Biernacki B., Szumiło J., Krasucka D., Department of Veterinary Pharmacy, National Veterinary Research Institute, Puławy

This article describes the new and simpler approaches system of immunological veterinary medicinal products (IVMP), admission to the market, with special attention to OCABR/OBPR. Medicinal products admission to the European market is regulated through marketing authorisation, inspection, pharmacovigilance and European Pharmacopoeia standards and, for selected veterinary immunological products, official batch release. Independent testing at Official Medicines Control Laboratories (OMCLs), ensure high quality of these products. The most prominent experimental testing is made for Official Control Authority Batch Release (OCABR), which provides an evaluation of batches before they are marketed. This is particularly important for veterinary medicinal immunological products, as they can be prone to variability in their production and are administered under particular conditions. The article provides a brief outline of the roles and tasks of OMCLs and EDQM.

Keywords: IVMP, OCABR, 3Rs, OBPR, OMCLs, veterinary vaccines.

pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przed wprowadzeniem na rynek (5). Od tego czasu przyjęto wiele dyrektyw i rozporządzeń mających na celu rozszerzenie i udoskonalenie przepisów oraz stopniowo ustanawiano zharmonizowane ramy. W 2001 r. skonsolidowano przepisy w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych, wydając dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu

Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r., następnie wydano rozporządzenie nr 726/2004WE Parlamentu Europejskiego i Rady ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych oraz nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (6, 7). Te dwa akty prawne regulują wydawanie pozwoleń, wytwarzanie, wprowadzanie do obrotu, dystrybucję, nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii i stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych przez cały okres ich ważności. W ramach regulacji prawnych dotyczących produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych stosowanych u zwierząt artykuł 82 dyrektywy 2001/82/WE stanowi, że laboratorium państwa członkowskiego nie musi ponownie badać serii produktu leczniczego weterynaryjnego immunologicznego przed wprowadzeniem go na rynek, o ile dana seria szczepionki została poddana kontroli jakości przez inne państwo członkowskie i uzyskała zwolnienie do obrotu, tzw. urzędowe (oficjalne) zwolnienie serii przez organ kontroli (Official Control Authority Batch Release – OCABR). Artykuł ten również zezwala w stosownych przypadkach, ze względu na zdrowie ludzi lub zwierząt, państwu członkowskiemu zażądać, aby próbki każdej serii danego immunologicznego produktu leczniczego weterynaryjnego przed wprowadzeniem do obrotu zostały przedłożone właściwemu organowi do urzędowych badań przez zatwierdzone laboratorium kontroli leków. Ustanawia także warunki, na jakich można stosować ograniczony zakres badań produktów leczniczych weterynaryjnych immunologicznych, są to produkty znajdujących się na tzw. krótkiej liście. Szczepionki, dla których można stosować procedurę OCABR, są uzgadniane przez państwa członkowskie, a wykaz podlega regularnemu przeglądowi i aktualizacji. Zgodnie z art. 81 dyrektywy 2001/82/WE, immunologiczne produkty lecznicze weterynaryjne, które nie są objęte procedurą OCABR, mogą być kontrolowane poprzez sprawdzanie protokołu serii producenta, jest to określane jako urzędowy (oficjalny) protokół przeglądu serii (Official Bath Protocol Review – OBPR). W tym przypadku zgodne serie otrzymują certyfikat OCABR lub OBPR, który jest akceptowany przez państwa członkowskie Wspólnoty Europejskiej i państwa należące do Europejskiego Obszaru Gospodarczego i Szwajcarię (European Union/European Economic Area UE/EEA). Artykuł 81 dyrektywy 2001/82/WE zezwala państwu członkowskiemu, w stosownych przypadkach, na zwrócenie się do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o dostarczenie organowi kontrolnemu lub OMCL dokumentacji potwierdzającej, że badania kontrolne zostały przeprowadzone zgodnie z metodami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Jest to porozumienie o dobrej woli w celu wzajemnego uznawania certyfikatów OBPR między państwami członkowskimi, pod warunkiem przestrzegania procedury i zasad skodyfikowanych przez sieć laboratoriów.

Prawodawstwo to dotyczy państw członkowskich UE/EEA i jest również stosowane przez każde państwo,

które podpisało z UE formalną umowę, która obejmuje uznanie OCABR. Obecnie Szwajcaria uczyniła to za pośrednictwem umowy o wzajemnym uznawaniu.

Dyrektywa 2001/82/WE stanowi pierwszy etap do osiągnięcia celu, jakim jest swobodny przepływ weterynaryjnych produktów leczniczych w Unii Europejskiej. Wskazuje również, że właściwe urzędowe organy nie mogą przyznać pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych weterynaryjnych bez przeprowadzenia analizy stosunku korzyści do ryzyka. W dokumentacji posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi być wykazane, że korzyści związane ze skutecznością przewyższają potencjalne ryzyko (8, 9).

Urzędowe Laboratoria Kontroli Leków – OMCLs

W dniu 26 maja 1994 r. Komisja Unii Europejskiej i Rada Europy podjęły decyzję o utworzeniu sieci zatwierdzonych (oficjalnych, państwowych, urzędowych, niezależnych) laboratoriów kontroli leków (Official Medicines Control Laboratory – OMCLs). Sieć ta zapoczątkowała nową współpracę w dziedzinie kontroli jakości wprowadzanych do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych. W 1995 r. Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – EDQM) przejęła na siebie odpowiedzialność za nadzór nad siecią. OMCLs są instytucjami publicznymi pomagającymi właściwym organom krajowym w kontrolowaniu jakości leków. Badając leki niezależnie od producentów (tj. bez konfliktu interesów i z gwarancją bezstronności), OMCLs odgrywają zasadniczą rolę w zapewnianiu jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leków, dlatego powinny być wyposażone w nowoczesny sprzęt analityczny oraz posiadać wykwalifikowany personel posiadający specjalistyczną wiedzę. OMCLs ustanawiają programy nadzoru dla badania produktów na rynku na podstawie określonych kryteriów. Ponadto w przypadku niektórych immunologicznych produktów leczniczych weterynaryjnych mogą one badać serie produktów przed ich wprowadzeniem na rynek. OMCLs podejmują wszelkie możliwe środki, aby zagwarantować na rynku bezpieczne i dobrej jakości leki. OMCLs aktywnie współpracują na poziomie europejskim, tworząc ogólnoeuropejską sieć laboratoriów (General European OMCLs Network – GEON), która pomaga wszystkim OMCLs wdrażać zharmonizowany w całej Europie system zarządzania jakością oparty o normę ISO/IEC 17025. Poza tym GEON organizuje audyty lub wizyty w laboratoriach i prowadzi badania biegłości. Zapewnia bezpieczeństwo platform informatycznych umożliwiających wymianę informacji poufnych, co ułatwia wzajemne uznawanie wyników badań, w konsekwencji pozwala uniknąć zbędnego powtarzania wymaganych badań, a to z kolei jest ważnym sposobem wdrożenia zasady trzech R czyli – zmniejszenie cierpienia zwierząt (refinement), zastąpienia doświadczeń na zwierzętach metodami alternatywnymi (replacement) oraz zmniejszenia liczby użytych do doświadczeń zwierząt (reduction; 10, 11, 12, 13).

Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej – EDQM

Europejska Dyrekcja ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – EDQM) jest dyrekcją Rady Europy, której początki i statut sięgają Konwencji w sprawie opracowania Farmakopei Europejskiej (międzynarodowego traktatu przyjętego przez Radę Europy w 1964 r.). Sygnatariusze Konwencji zobowiązali się do osiągnięcia harmonizacji norm jakości bezpieczeństwa leków na całym kontynencie europejskim i poza nim. Standardy EDQM są publikowane w Farmakopei Europejskiej, która uznawana jest za światowy wzorzec naukowy i jest prawnie wiążąca w państwach członkowskich. W tym kontekście EDQM odgrywa zasadniczą rolę w złożonych ramach regulacyjnych dotyczących leków w Europie, którego podstawowym celem jest ochrona zdrowia publicznego poprzez umożliwienie rozwoju, wspieranie wdrażania i monitorowanie stosowania norm jakości leków i ich bezpiecznego stosowania. Misją EDQM jest między innymi realizacja podstawowego prawa dostępu do dobrej jakości leków i opieki zdrowotnej oraz promowanie ochrony zdrowia ludzi i zwierząt przez:

- ustanowienie i zapewnienie oficjalnych norm mających zastosowanie w produkcji i kontroli jakości leków we wszystkich państwach sygnatariuszach „Konwencji o opracowaniu Farmakopei Europejskiej”;
- zapewnienie stosowania urzędowych norm dla substancji stosowanych w produkcji leków;
- koordynowanie sieci oficjalnych laboratoriów kontroli leków (OMCL);
- współpraca z organizacjami krajowymi, europejskimi i międzynarodowymi w wysiłkach na rzecz walki z podrabianiem produktów leczniczych (14).

Kolejne rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej, które ma obowiązywać od 2021 r., będzie uaktualnieniem obecnych przepisów o lekach weterynaryjnych, dostosowując obecne przepisy do specyfiki sektora ochrony zdrowia zwierząt. Nowe rozporządzenie ma zwiększyć dostępność leków weterynaryjnych w Unii Europejskiej, usprawnić funkcjonowanie unijnego rynku leków, zmniejszyć obciążenia administracyjne i sprzyjać innowacjom. W rozporządzeniu znajduje się również propozycja ograniczania wydawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i stosowanie u zwierząt niektórych środków przeciwdrobnoustrojowych, które powinny być przeznaczone wyłącznie do leczenia zakażeń zagrażających życiu u ludzi (15).

Piśmiennictwo

1. James A., Roth J.A.: Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. *Procedia in Vaccinology* 2011, 5, 127–136.
2. Vieths S., Seitz R. Official experimental testing of biomedical products. Regulatory frame and importance of for quality, safety and efficacy. *Bundesgesundheitsblatt* 2014, 57, 1133–1138.
3. Technical Guide for the elaboration and use of monographs For Vaccines Immunological Veterinary Medicinal Products. *European Pharmacopoeia EDQM 1st Revision* 2016.
4. *European Pharmacopoeia*, 6th edition. 2010.

5. Council Directive 65/65/EEC on the approximation of provisions laid down by Law, Regulation or Administrative Action relating to proprietary medicinal products. 1965.
6. Dyrektywa 2001/82/EC. 2001.
7. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Official Journal of the European Communities* 2004, 1.
8. http://www.ec.europa.eu/enterprise/index_en.html. 2015.
9. Jungbäck C., Buchheit K-H., Kulcsár G., Motitschke A., Ottiger H-P., Parker R., Milne C.,: Benefits of official batch control and surveillance for immunological VMPs. *Regulatory Rapporteur* 2016, 4.
10. <http://www.edqm.eu/en/General-european-OMCL-network-46.html>. 2015.
11. ISO/IEC 17025, 2017.
12. <https://www.edqm.eu/en/general-european-omcl-network-geon>.
13. Woodland R.: European regulatory requirements for veterinary vaccine safety and potency testing and recent progress towards reducing animal use. *Procedia in Vaccinology* 2011, 5, 151–155.
14. <https://www.edqm.eu/en/Role-of-the-EDQM-130.html>
15. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE. 2019.

Dr Bogumił Biernacki,
e-mail: bporay@yahoo.com